

N° d'ordre : 409

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

ETUDE CONFORMATIONNELLE
DANS LA SERIE
DU CIS-BICYCLO - [5-4-0] UNDECANE

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de MONTPELLIER
pour obtenir
le grade de DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Pierre CHAPAT

Pharmacien - Licencié ès-Sciences
Attaché de Recherche au C.N.R.S.

soutenue le 18 Décembre 1965, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON, Professeur

R. JACQUIER, Professeur

H. CHRISTOL, Professeur

R. GRANGER, Professeur

à la Faculté de Pharmacie

Président

Assesseurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026

N° d'ordre : 409

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

ETUDE CONFORMATIONNELLE
DANS LA SERIE
DU CIS-BICYCLO - [5-4-0] UNDECANE

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de MONTPELLIER

pour obtenir

le grade de DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Jean-Pierre CHAPAT

Pharmacien - Licencié ès-Sciences
Attaché de Recherche au C. N. R. S.

soutenue le 18 Décembre 1965, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON, Professeur

R. JACQUIER, Professeur

H. CHRISTOL, Professeur

R. GRANGER, Professeur

à la Faculté de Pharmacie

Président

Assesseurs

LISTE DES PROFESSEURS

Doyen :

B. CHARLES

Assesseurs :

R. JOUTY

J. FALGUEIRETTES

Doyen honoraire :

P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES

M. CASTERAS

E. CARRIERE

E. TURRIERE

J. SOULA

G. DENIZOT

J. GRANIER

Professeurs titulaires :

M. MOUSSERON, Chimie

L. EMBERGER, Botanique

Ch. BOUHET, Physique

P. MATHIAS, Zoologie et Biologie Générale

J.P. ROIG, Physique

P. CHATELAIN, Minéralogie et Cristallographie

Mlle O. TUZET, Zoologie et Biologie Générale

Mlle G. CAUQUIL, Chimie

M. G. COUCHET, Mécanique Supérieure

M. J. SALVINIEN, Chimie-Physique

Mlle A.M. VERGNOUX, Physique

M. J. AVIAS, Géologie

M. P. VIELES, Chimie

M. J. RABINOVITCH, Physique (C.S.U.)

M. E. KAHANE, Chimie Biologique

M. J.J. MOREAU, Mécanique Rationnelle

M. B. CHARLES, Mathématiques Pures

M. J. MOTTE, Botanique

M. R. JOUTY, Physique

M. R. LEGENDRE, Zoologie

M. A. CASADEVALL, Chimie organique

M. I. ASSENMACHER, Physiologie Animale

M. B. PISTOULET, Physique

M. Ch. ROUMIEU, Analyse Supérieure

M. A. POTIER, Chimie Minérale

M. R. LAFONT, Physique

M. R. JACQUIER, Chimie

M. J. FALGUEIRETTES, Minéralogie

Mme J. CHARLES, Mathématiques

M. P. CAILLON, Physique

M. J. ROUZAUD, Chimie

M. Ch. SAUVAGE, Botanique

M. P. DUMONTET, Physique

M. H. CHRISTOL, Chimie

Professeurs sans chaire :

Mme M. de POUQUES, Botanique (C.S.U.)

M. P. MURAUOUR, Géophysique Appliquée

Mme M. LAFON, Mathématiques

M. M. MATTAUER, Géologie

M. G. TOURNE, Chimie

M. L. EUZET, Zoologie (C.S.U.)

M. J. REMY, Géologie

Mme G. VERNET, Biologie Animale

M. H. ANDRILLAT, Astronomie

M. P. DEMANGEON, Géologie

M. A. BONNET, Botanique

M. J.P. LAFON, Mathématiques

M. C. DELOUPY, Physique

M. L. GRAMBAST, Botanique

M. A. SAVELLI, Physique

Maîtres de Conférences :

Mlle N. PIREYRE, Botanique

Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET, Géologie (C.S.U.)

M. E. GROUBERT, Physique

Mme H. GUASTALLA, Biologie Physico-Chimique

M. A. STEINER, Psychophysiologie

M. G. LAMATY, Chimie

M. R. GAUFRES, Chimie

M. F. PROUST, Géologie

M. A. BASSOMPIERRE, Physique

M. A. MARTINEAU, Mathématiques

M. R. MARTY, Physiologie Animale

M. M. MAURIN, Chimie

M. J.J. SOULIER, Chimie (C.S.U.)

M. J. PARIS, Biologie Animale (C.S.U.)

M. P. MOLINO, Mathématiques (C.S.U.)

M. N. ROBY, Mathématiques (C.S.U.)

Chargés d'Enseignement :

M. LEFRANC, Mathématiques

M. A. STURER, Mathématiques

Mlle A. BAILLETTE, Mathématiques (C.S.U.)

M. L. CECCHI, Physique (C.S.U.)

M. BOUGNOT, Physique

Secrétaire Principal :

M. E. SIAU



A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur GRANGER

Professeur de Chimie Organique à la Faculté de Pharmacie de
Montpellier

Membre correspondant de l'Académie de Pharmacie.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences et de l'Académie
de Pharmacie.

A Monsieur le Professeur JACQUIER

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur GRANGER, qui a bien voulu m'accepter au nombre de ses élèves. C'est grâce à la qualité de son enseignement, sa vaste culture scientifique et son expérience de la Synthèse Organique, que ces recherches ont pu être menées à bien.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur MOUSSERON a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je me permets de l'assurer de ma très respectueuse reconnaissance.

Je tiens à exprimer à Monsieur le Professeur JACQUIER mes vifs remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur CHRISTOL, qui a bien voulu siéger à ce jury.

Monsieur le Professeur ORZALESI n'a jamais cessé de me prodiguer conseils et encouragements. Que ce modeste travail soit un gage de ma reconnaissance.

Ma gratitude s'adresse également à tous mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie et de la Faculté des Sciences, qui ont contribué à ma formation scientifique.

Je tiens aussi à remercier le Centre National de la Recherche Scientifique qui m'a accepté comme stagiaire, puis comme Attaché de Recherche.

Ma reconnaissance va enfin à tous mes camarades du Laboratoire, pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée au cours de ce travail.

J.-P. C.

I N T R O D U C T I O N

De nombreux travaux en série bicyclique saturée, effectués au Laboratoire de Chimie organique de la Faculté de Pharmacie de Montpellier sous la direction de Monsieur le Professeur Granger, concernent la stéréochimie et la conformation de dérivés des cis- et trans-bicyclo-[3.3.0] octanes, des cis- et trans-perhydrindanes, et du cis-bicyclo [3.2.0] heptane.

L'étude conformationnelle que nous avons entreprise en série cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, se situe dans le cadre des précédentes recherches, et se présentent aussi comme la suite logique d'investigations antérieures en série cis-perhydrindannique et cis-décalinique.

En effet, si les conformations du cis-perhydrindane et de la cis-décaline paraissent à l'heure actuelle assez bien établies, il n'en est pas de même de celle du bicyclo- [5.4.0] undécane, qui résulte de l'accolement du cyclohexane et du cycloheptane.

Afin d'acquérir une meilleure connaissance de la structure des molécules bicycliques et de l'influence de leur conformation sur les mécanismes réactionnels, nous nous sommes donc attaché à l'étude de l'édifice du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

Les résultats acquis dans les séries homologues, et en particulier dans les séries perhydrindaniques et décaliniques montrent déjà que chaque cycle de la molécule bicyclique doit s'adapter à l'exigence de son partenaire. De l'interaction des deux cycles résulte alors un véritable compromis, qui détermine une conformation moyenne caractéristique de la molécule considérée.

On conçoit donc que l'anneau cyclohexanique, qui se présente, lorsqu'il est seul, sous sa conformation énergétiquement privilégiée « chaise typique », doive accepter des conformations quelque peu différentes lorsqu'il subit l'influence d'un cycle voisin. Il est, toutefois, évident que ces cycles influent de manières diverses suivant le nombre de leurs chaînons : un cycle pentagonal, hexagonal, ou encore heptagonal n'interviendront pas de la même manière, et on peut penser « à

priori » que l'influence sera d'autant moins marquée que la chaîne accolée sera plus longue ; elle laisse ainsi une liberté plus grande au cycle hexanique, lui permettant de prendre la forme qu'il aurait en dehors de toute contrainte.

Quant au cycloheptane, il devrait subir, d'une manière identique, quelques modifications conformationnelles, conséquence de sa fusion avec le cyclohexane.

NOTIONS GENERALES

sur la série bicyclo- [5.4.0] undécane

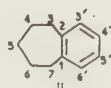
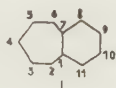
De l'accolement de deux cycles, l'un hexagonal, l'autre heptagonal, découle le bicyclo- [5.4.0] undécane.



1°) Nomenclature :

Nous avons utilisé dans notre exposé, les règles de nomenclature agréées par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (1).

Nous rappelons ci-dessous la numérotation de la structure du bicyclo- [5.4.0] undécane (I) et de la structure aromatique correspondante du benzo-1,2 cycloheptène-1 (II).



Conformément à ces conventions, nous avons conservé pour le



perhydrindane (III) et le décaline (IV) les règles de nomenclature consacrées par l'usage.

2°) Configuration et isomérisation.

Suivant la fusion des deux noyaux de l'édifice du bicyclo- [5.4.0] undécane, il existe deux isomères , le cis et le trans-bicyclo- [5.4.0] undécane.

La présence d'un radical substitué en position 9 sur l'un de ces carbures, entraîne une deuxième stéréoisomérisie.



En effet, dans le cas de dérivés de configuration bicyclique cis (V, VI), l'atome d'hydrogène non substitué en 9 et les deux atomes d'hydrogènes portés par les carbones angulaires 1 et 7, peuvent se situer soit du même côté (V) soit de part et d'autre (VI) de l'ensemble bicyclique carboné ramené à un plan. Dans la première éventualité, le dérivé présente la configuration cis-cis (V), et dans la deuxième, la configuration cis-trans (VI).

Des considérations analogues démontreraient que chaque dérivé de configuration bicyclique trans, présente également deux stéréoisomères (VII, VIII).

Dans la suite de notre exposé, les configurations cis-cis et cis-trans seront précisées selon la représentation conventionnelle suivante :



Configuration cis-cis



Configuration cis-trans

3°) Conformation.

Le concept de conformation vient compléter la notion de configuration.

Nous ne saurions donner de cette notion, meilleure interprétation que celle du Professeur Klyne : « Le terme de conformation, désigne différents arrangements dans l'espace des atomes d'une structure organique classique (configuration), ces arrangements étant produits par rotation ou torsion (mais non rupture) des liaisons ».

On peut considérer que dans l'édifice du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, le cycle hexanique se présentera sous la conformation « chaise » qui est celle qu'on lui attribue dans les composés cyclohexaniques ou dans les édifices bicycliques analogues ; cis-décaline et cis-perhydridane.

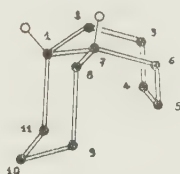
L'anneau cycloheptanique, de la même manière, qui peut aussi se présenter théoriquement sous les conformations « chaise » et « bateau » devrait prendre encore la conformation chaise qui est la plus favorisée (4).

Toutefois, la conformation chaise du cycloheptane a été réexaminée récemment. Il apparaît que la conformation la plus stable de ce cycle ne serait pas la forme chaise, mais une conformation dite « twist-chaise » qui serait plus stable que la précédente de 2, 16 Kcal/mole (5).

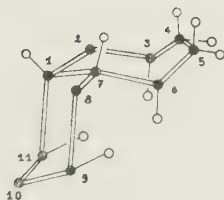
Il existe, en effet, une certaine interférence, entre les atomes d'hydrogène axiaux et équatoriaux des deux carbones de la base de la chaise (figurés sur les modèles bicycliques du tableau I par les carbones 4 et 5). Une conformation « twist-chaise » qui résulte d'une rotation des atomes de carbone entre les liaisons $C_2 - C_3$, $C_3 - C_4$, $C_4 - C_5$, $C_5 - C_6$, tend au contraire à éloigner ces atomes d'hydrogène en opposition, et diminue ainsi l'effet d'interaction.

T A B L E A U I

Conformations théoriques du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane



1. Chaise - bateau



2. Chaise - chaise



3. Chaise - twist chaise

Légende :



On remarque cependant (tableau I, fig. 3) que la conformation « twist-chaise » du cycloheptane dans l'assemblage bicyclique, tend à rapprocher les hydrogènes axiaux H_3 et H_{11} , d'une part, et H_6 et H_1 , d'autre part, si bien qu'il est difficile de définir « à priori » la conformation bicyclique chaise-chaise ou chaise - twist-chaise qui doit être retenue.

C'est dans le cadre de ces investigations que nous nous sommes proposé d'examiner l'influence réciproque du cyclohexane et du cycloheptane dans l'édifice du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

P L A N G E N E R A L

Le programme de notre travail, nous a tout d'abord amené, à réaliser la synthèse de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9, qui constitue la porte d'entrée de la série cis-bicyclo- [5.4.0] undécanique-9.

Nous avons préparé ensuite, à partir de cette cétone, un certain nombre de dérivés nouveaux, dont nous avons établi les structures, précision indispensable à la suite de notre travail.

L'influence réciproque du cyclohexane et du cycloheptane dans l'édifice du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane a été alors précisée, en reprenant l'étude de l'orientation stérique de réactions qui avaient déjà été examinées en série cis-perhydrindanique et cis-décalinique.

Notre travail sera donc présenté suivant le plan général suivant :
PREMIERE PARTIE :

Cis-bicyclo [5.4.0] undécanone-9.

DEUXIEME PARTIE :

Dérivés 9-substitués du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

TROISIEME PARTIE :

Interprétation de l'orientation stérique de réactions en
analyse conformationnelle.

PREMIERE PARTIE

CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9

CHAPITRE PREMIER

SYNTHÈSE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9

Pour réaliser la synthèse des molécules bicycliques, la voie la plus couramment utilisée consiste à construire l'un des cycles, puis à former le second, c'est ainsi que Barrett et Linstead (10) obtiennent, par exemple, les bicyclo- [3.3.0] octanones-3, en réalisant tout d'abord la synthèse des acides cis- et trans-cyclopentanedithyloïques, puis en les soumettant à une réaction de cyclisation, qui conduit à la structure bicyclique désirée.

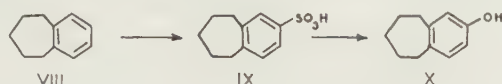
Dans le cas particulier, où l'un des cycles est le cyclohexane, le point de départ est, en général, une molécule aromatique bicyclique. Cette voie est utilisée précisément, dans la préparation de dérivés perhydridaniques et décaliniques dont la synthèse procède à partir de dérivés de l'indane et de la tétraline, composés aromatiques que l'on trouve aisément dans le commerce.

C'est cette voie qui nous parut être la plus simple, bien que le carbure aromatique de départ, le benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII) ne soit plus ici un composé offert par l'industrie chimique, mais un produit nécessitant une préparation relativement longue.

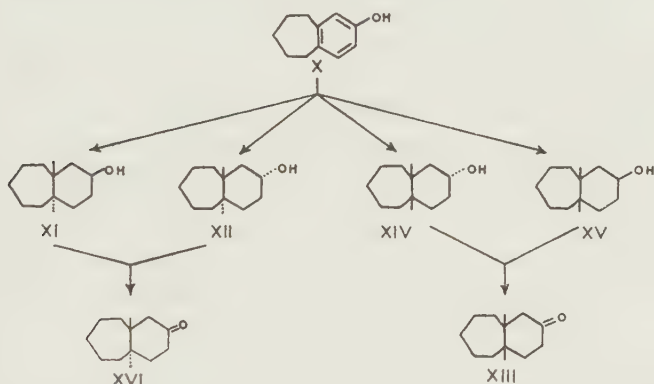
La méthode de préparation du benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII), déjà bien étudiée par Plattner (2), avait été sensiblement améliorée au Laboratoire de chimie organique. Encore perfectionnée par nous-même, comme nous le montrerons ultérieurement, elle devint suffisamment rentable pour représenter la voie d'accès de ce carbure.

Par ailleurs, les réactions de substitution électrophile du noyau aromatique, ayant lieu préférentiellement en position méta des carbones angulaires, tout comme dans le cas de l'indane et de la tétraline, nous

pouvions espérer atteindre le phénol (X) ou hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 par l'intermédiaire de l'acide sulfonique (IX).



L'hydrogénation catalytique devait alors conduire aux alcools bicycliques perhydrogénés correspondant, c'est-à-dire aux alcools bicyclo-[5.4.0] undécaniques en position 9 (XI, XII, XIV, XV).



Les deux alcools de structure bicyclique cis (XIV, XV), apparaissant selon toute vraisemblance en quantité prépondérante, seraient enfin séparés de leurs stéréoisomères (XI, XII) de configuration trans et oxydés en cis-bicyclo- [5.4.0] undécانون-9 (XIII).

Ce sont ces étapes que nous décrivons successivement en montrant les difficultés que nous avons rencontrées et les moyens mis en œuvre pour y remédier.

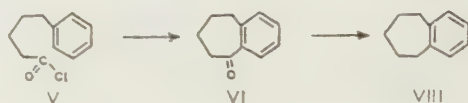
Le plan de cet exposé sera le suivant :

- I. Obtention du benzo-1,2 cycloheptène-1.
- II. Obtention de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1.
- III. Obtention de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécانون-9.

I. OBTENTION DU BENZO-1,2 CYCLOHEPTENE-1

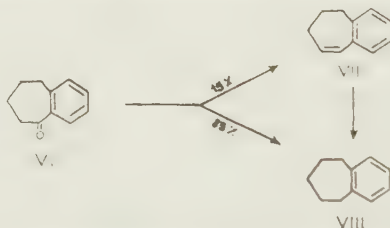
Nous avons repris la voie de synthèse du benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII), décrite par Plattner (2), qui procède par cyclisation du chlorure de l'acide phénylvalérianique (V) suivie d'une réduction de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI) ainsi obtenue.

La première modification dans la suite de cette synthèse fut apportée par Granger, Orzalesi et Muratelle (3). Ces auteurs constatèrent en



effet que la cyclisation du chlorure de l'acide phénylvalérianique (V), selon la technique décrite par Plattner (2), ne conduisait pas à la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI) avec un rendement satisfaisant. Celui-ci fut alors amélioré, en inversant l'ordre de mise en réaction des différents composés, c'est-à-dire en appliquant la réaction de Friedel et Crafts inverse.

La deuxième modification, due à nous-même, se situe à la suite de la réduction de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI) selon la réaction de Clemmensen-Martin. Nous montrerons en effet, dans la suite de l'ex-



posé, que cette méthode de réduction conduit à 15 % de benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (VII), à côté de 85 % de benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII) attendu. Nous avons donc été amené à faire subir à ce mélange de carbures (VII) et (VIII) une hydrogénation catalytique au nickel Raney à 80° sous 50 atmosphères de façon à supprimer la liaison éthylénique 2-3, et obtenir ainsi le benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII) à l'état de pureté.

Formation de carbure éthylénique dans la réduction de Clemmensen-Martin.

1) Mise en évidence.

L'apparition de carbure éthylénique au cours de la réduction de Clemmensen-Martin, avait déjà été remarquée par quelques auteurs (6, 7). Elle n'avait, toutefois, jamais été signalée dans le cas de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI) et avait vraisemblablement échappé à Plattner au cours de la synthèse du benzo-1,2 cycloheptène-1 (2).

C'est grâce à la chromatographie en phase gazeuse et à la spectrométrie UV. et IR., que nous avons pu mettre en évidence cette réaction secondaire.

a) L'analyse chromatographique en phase gazeuse montre, en effet, que la fraction carbure issue de la réduction de la cétone (VI) renferme deux composants. L'un d'eux, correspondant à 15 % du mélange, présente un temps de rétention identique à celui du benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (VII), échantillon de référence que nous avons préparé par hydrogénation de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI) et déshydratation de l'alcool (XVII) ainsi formé.

L'égalité des temps de rétention ne pouvant suffire à l'identification de ce composant (VII), nous avons soumis la fraction carbure étudiée, à une hydrogénation restreinte en présence de nickel Raney. Une nouvelle analyse chromatographique ne décèle plus qu'un seul composé : le benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII), traduisant ainsi, la réduction du carbure éthylénique (VII) en carbure (VIII).

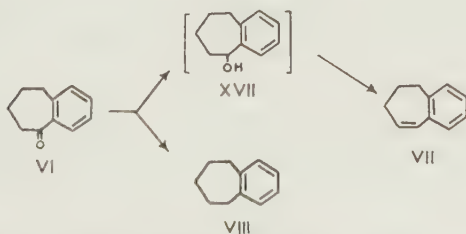
b) L'analyse par spectrométrie UV conduit aux mêmes conclusions que précédemment. Le spectre d'absorption UV de la fraction carbure, issue de la réduction de la cétone (VI) présente une forte bande d'absorption ($\lambda_m = 2540 \text{ \AA}$; $\epsilon = 960$). Celle-ci est identifiée à la bande K de conjugaison du benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 décrite par différents auteurs (8, 9).

Après une hydrogénation catalytique de la fraction carbure la bande K disparaît, et ne laisse subsister, vers $2.700 \text{ \AA}$, qu'une faible absorption, caractéristique du benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII).

c) L'analyse par spectrométrie IR est la dernière preuve, que nous apportons, de la formation de carbure éthylénique dans la réduction de Clemmensen-Martin. On note en effet dans le spectre IR de la fraction carbure étudiée, une bande d'absorption $\delta = \text{C-H}$ à 782 cm^{-1} qui disparaît après hydrogénation.

2) Interprétation.

Selon notre hypothèse de travail, la formation de carbure éthylénique (VII) résultait de la déshydratation du benzo-1,2 cycloheptène-1



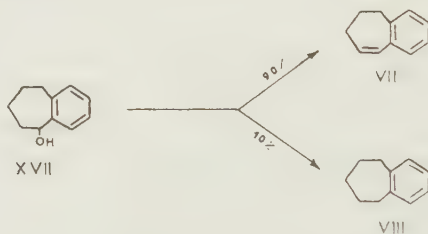
ol-3 (XVII) susceptible d'apparaître au cours de la réduction de la cétone (VI).

Cette hypothèse était étayée en particulier, par une observation de Cornubert (33) qui, effectuant cette même réaction sur la diméthyl-3,4 cyclohexanone, avait mis en évidence la formation de 9 % d'alcool correspondant.

Nous avons donc recherché par spectrométrie IR la présence de benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3 (XVII), dans le produit brut de réduction de la cétone (VI). Bien que cette analyse fut demeurée sans résultats, l'hypothèse demeurerait plausible car le milieu réactionnel, très acide, permettait d'envisager une déshydratation instantanée de l'alcool au fur et à mesure de sa formation.

Afin de vérifier la possibilité effective d'une déshydratation du benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3 (XVII), nous avons soumis cet alcool à une réduction, selon la technique qui avait été appliquée à la cétone (VI).

Nous avons alors constaté que l'alcool (XVII) conduisait effectivement à 90 % de benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (VII), mais aussi à 10 % de benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII).



Cette dernière expérience nous permet de conclure que le benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (VII) résulte de la déshydratation du benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3 (XVII), qui apparaît transitoirement au cours de la réduction de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI).

Il n'en demeure pas moins, que la transformation de la cétone (VI) en carbure (VIII) procède essentiellement par réduction directe, c'est-à-dire sans formation intermédiaire d'alcool (XVII). La très légère apparition (10 %) de benzo-1,2 cycloheptène-1 au cours de la réduction de l'alcool, ne permet pas d'envisager en effet la transformation d'un pourcentage important de carbure (VIII) selon le processus : cétone $\rightarrow$ alcool $\rightarrow$ carbure.

Conclusion. — La synthèse du benzo-1,2 cycloheptène-1, longue et laborieuse, nécessite 8 étapes intermédiaires à partir de l'aldéhyde cinnamique. Elle permet, toutefois, grâce aux modifications que nous lui

avons apportées, d'atteindre ce carbure aromatique à l'état de pureté, avec un rendement total de 50 % environ.

II. OBTENTION DE L'HYDROXY-4' BENZO-1,2 CYCLOHEPTÈNE-1.

Le benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII) traité par l'acide sulfurique à 150° donne l'acide benzo-1,2 cycloheptène-1 sulfonique-4' (IX). Cet acide, cristallisé dans un mélange éther-chloroforme, conduit à deux formes cristallines renfermant 2 ou 3 molécules d'eau. La détermination du point de fusion demeurant délicate, l'acide sulfonique est caractérisé par son chlorure $F = 82^\circ$ et son acide $F = 119^\circ$.

La position de sulfonation du benzo-1,2 cycloheptène-1 (VIII) découle de la réaction suivante, au cours de laquelle, le sel de sodium de l'acide sulfonique (IX), soumis à une fusion alcaline, conduit exclusivement à l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X) $F = 72^\circ$. Ce phénol, déjà décrit par Prelog (11), avait été préparé par cet auteur selon une voie de synthèse différente de la nôtre, qui permettait de fixer sans ambiguïté la position 4' de l'hydroxyle.

III. OBTENTION DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9.

L'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X) est susceptible de conduire aux différents stéréoisomères du bicyclo- [5.4.0] undécanol-9. Ces alcools isomères sont, comme nous l'avons rappelé, au nombre de quatre : deux de structures bicycliques trans (XI, XII) et deux de structures bicycliques cis (XIV, XV). L'oxydation des alcools en cétone, supprime toutefois la stéréoisomérisation liée à l'hydroxyle, et ramène à deux le nombre d'isomères : une cétone de configuration trans (XVI) et une cétone de configuration cis (XIII).

Afin de simplifier notre travail, nous avons donc étudié l'orientation stérique de l'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X), en nous intéressant tout d'abord à la configuration des cétones, pour revenir plus tard à celles des alcools dont elles dérivent.

a) Hydrogénation à l'aide du nickel Raney et d'oxyde de platine.

L'hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1, avait déjà été étudiée par Prelog, Ruzika et Metzler (11). Opérant en présence de nickel Raney ou d'oxyde de platine, ces auteurs avaient obtenu, après oxydation des alcools ainsi formés, une bicyclo- [5.4.0] undécanone-9, caractérisée par une semicarbazone dont le point de fusion $F = 188^\circ$, était demeuré invariable malgré plusieurs cristallisations.

Ils en avaient alors déduit que l'hydrogénation catalytique du phénol, conduisait aux alcools d'une même structure bicyclique, vraisemblablement cis.

Reprenant cette étude, dans les mêmes conditions expérimentales, nous avons obtenu une semicarbazone présentant un point de fusion $F \text{ lent} = 188^\circ$, identique à celui qui avait été indiqué par les auteurs précités. L'analyse par chromatographie en phase gazeuse montrait toutefois, que la cétone était constituée par un mélange d'isomères cis et trans, dans le rapport 3 : 1, et qu'il en était de même de la cétone régénérée à partir de la semicarbazone $F = 188^\circ$.

La stabilité du point de fusion de la semicarbazone, après chaque cristallisation, ne résulte donc pas de la présence d'un seul isomère, comme l'avaient avancé Prelog et ses collaborateurs, mais provient au contraire du rapport constant dans lequel syncrystallisent les dérivés de la cis et de la trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (XIII, XVI).

Afin d'obtenir la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (XIII) à l'état de pureté, le mélange des cétones stéréoisomères (XIII, XVI) fut alors soumis à différents procédés de séparation tels que : distillations fractionnées, cristallisations de dérivés caractéristiques et chromatographie de partage sur colonne ou en phase gazeuse. Parmi ces différentes méthodes, seule la chromatographie de partage en phase gazeuse se révéla parfaitement efficace. Le rendement médiocre de cette technique, ne permettait pas cependant de l'envisager au stade préparatif, et il nous parut alors nécessaire de rechercher un procédé d'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X), nous conduisant exclusivement aux alcools saturés (XIV, XV) de structure bicyclique cis.

b) Hydrogénation à l'aide de l'oxyde de ruthénium :

Dans un travail récent, Ginsburg et Rosenfelder (12) montraient que, en présence de ruthénium, catalyseur d'une utilisation encore peu répandue, l'hydrogénation de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (VI), conduisait uniquement à l'isomère de configuration cis-cis du bicyclo- [5.4.0] undécanol-2 (XVIII).



La cétone (VI) et l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X) présentant le même squelette hydrocarboné, on pouvait espérer que ces deux composés aromatiques se comporteraient d'une manière analogue. Effec-

tivement, nous avons constaté que l'hydrogénation catalytique du phénol (X) en présence d'oxyde de ruthénium, donnait naissance presque exclusivement aux alcools saturés de structure bicyclique cis (XIV, XV).



La cétone obtenue par oxydation et analysée par chromatographie en phase gazeuse renferme, en effet, 97 % de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (XIII) et 3 % seulement de son isomère trans (XVI).

La démonstration des structures cis et trans de chacune de ces cétones fera l'objet du chapitre suivant.

Conclusion :

L'utilisation de l'oxyde de ruthénium, au cours de l'hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 nous a donc permis d'éviter la quasi formation d'alcools de structures bicycliques trans, et d'atteindre ainsi la cis-bicyclo-[5.4.0] undécanone-9, avec un degré de pureté stérique (97 %) très satisfaisant.

CHAPITRE DEUXIEME

STRUCTURE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9

Après avoir obtenu l'un des isomères de la bicyclo- [5.4.0] undécanone-9, selon la synthèse décrite au chapitre précédent, il restait à démontrer que celui-ci présentait effectivement une structure bicyclique cis.

Une forte présomption de la configuration cis de cette cétone découlait déjà des résultats acquis dans les séries bicycliques homologues. Il avait été prouvé, en effet, que l'indanol-5 et le tétralol-2 conduisaient respectivement aux alcools cis-perhydrindaniques et cis-décaliniques et que ceux-ci étaient en très forte prédominance sur leurs isomères trans (13,38).

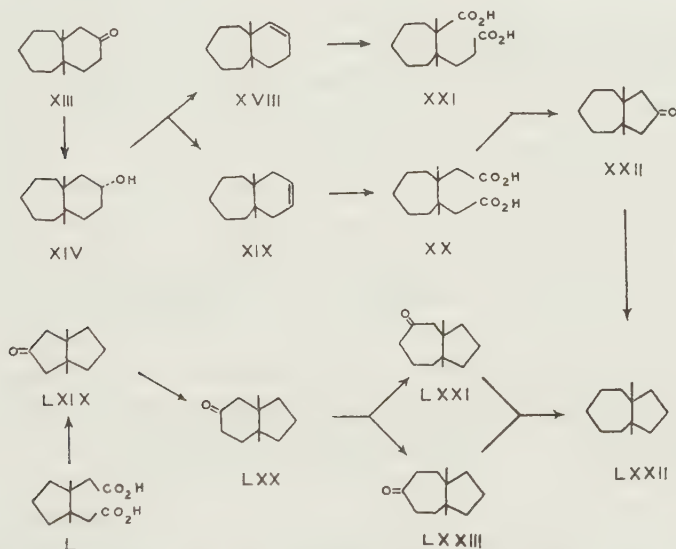
Il nous parut souhaitable, cependant, de rechercher une preuve absolue, et nous avons trouvé celle-ci grâce à une double série de transformations, nous permettant d'établir une corrélation certaine entre la bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (XIII) et un composé de structure cis irréfutable : l'acide cis-cyclopentanedéthylolique-1,2 (L).

Les travaux de Barrett et Linstead (10) ont, en effet, démontré indirectement la constitution cis de ce diacide (L) en fixant la structure trans de son stéréoisomère. L'acide trans-cyclopentanedéthylolique-1,2, ne présentant aucun plan de symétrie, est dédoublable (et a été effectivement scindé en ces deux antipodes) tandis que l'acide cis ne peut l'être, en raison de la symétrie de sa molécule.

La démonstration de la configuration cis de la bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 que nous avons obtenue, consistait donc à relier cette cétone

(XIII) à l'acide cis-cyclopentandiéthylé-1,2 (L), ou ce qui revient au même à la cis-bicyclo- [3.3.0] octanone-3 (LXIX) qui en dérive.

Nous sommes parvenu à ce résultat en réduisant tout d'abord le cycle C_6 fonctionnel de la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (XIII) de manière à le ramener à un cycle pentagonal. Nous avons agrandi par ailleurs le cycle C_5 fonctionnel de la bicyclo- [3.3.0] octanone-3 (LXIX) à deux reprises, de manière à le transformer successivement en cycle hexagonal, puis heptagonal.



Les deux édifices bicycliques de départ (XIII) et (L) se trouvaient ainsi reliés à une même structure bicyclique cis-perhydroazulénique possédant à la fois un cycle C_5 et un cycle C_7 .

C'est le carbure lui-même : cis-perhydroazulène ou cis-bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII) qui, étant le composé ultime et identique de chacune des séries de transformations, a permis d'établir l'identité de configuration cis.

Nous envisagerons successivement les deux chaînes réactionnelles qui nous ont permis d'établir cette corrélation.

1°) Transformation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 en cis-bicyclo- [5.3.0] décane.

Parmi les réactions permettant de relier la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (XIII) au bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII) de même configuration, il nous fallait éliminer toute réaction, susceptible d'inverser la structure d'un composé intermédiaire.

Nous nous sommes donc attaché à réduire le cycle hexanique de la cétone étudiée (XIII), par une suite de modifications, qui n'intéressent que les carbones C_9 et C_{10} et qui excluent ainsi toute stéréomutation au cours d'une étape intermédiaire.

a — L'alcool (XIV) provenant de l'hydrogénation de la bicyclo-[5.4.0] undécane-9 (XIII) est déshydraté, en présence de $SO_4 HK$, en un mélange de carbures Δ -8 et Δ -9 éthyléniques (XVIII, XIX).

Soumis à une chromatographie en phase gazeuse, ces deux carbures présentaient des temps de rétention identiques malgré l'emploi de différents adsorbants, si bien que cette méthode analytique, laissait présumer l'existence d'un seul isomère. En fait, il n'en est rien, et la formation simultanée des deux carbures éthyléniques (XVIII, XIX) fut démontrée au cours de l'opération de synthèse suivante.

b — L'oxydation permanganique des carbures éthyléniques (XVIII, XIX) conduit, en effet, à l'acide cis-cycloheptanediéthylolique-1,2 (XX) et à l'acide cis-cycloheptanecarboxylique-1 propionique-2 (XXI), mis en évidence, par une chromatographie en phase gazeuse de leur mélange brut, préalablement estérifié pour les besoins d'une séparation efficace.

Chaque acide résultant d'un carbure éthylénique différent, leur présence simultanée à ce stade de la synthèse, démontre "a posteriori" la formation effective des deux carbures éthyléniques Δ -8 et Δ -9 (XVIII, XIX) au cours de la déshydratation de l'alcool (XIV).

c — Poursuivant notre chaîne réactionnelle, le mélange d'acides (XX) et (XXI) fut soumis à une cristallisation fractionnée, et l'un d'eux, de point de fusion $F = 105^\circ$, fut isolé. Ces acides n'ayant jamais été décrits auparavant, il nous restait encore à établir la structure de l'acide isolé. La structure de l'acide cis-cycloheptanediéthylolique-1,2 (XX) que nous lui avons attribuée fut démontrée grâce à la corrélation suivante :

La pyrolyse du sel de baryum de l'acide étudié ($F = 105^\circ$) conduit, en effet, à une cétone (XXII) qui fut identifiée, par sa semicarbazone ($F = 199^\circ$) et sa dinitrophénylhydrazone ($F = 125^\circ$), à la cis-bicyclo-[5.3.0] décanone-9 obtenue par Islam et Raphaël (14, 15). Ces auteurs fixaient, en outre, d'une façon certaine la fonction carbonyle en position 9, nous permettant ainsi de conclure à la structure cis-cycloheptanediéthylolique-1,2 de l'acide cyclisé (XX). Une structure cis-cycloheptanecarboxylique-1 propionique-2 (XXI) de cet acide, nous aurait, en effet, conduit à l'une des bicyclo-[5.3.0] décanones-8.

d — Il restait enfin, pour obtenir le bicyclo-[5.3.0] décane (LXXII) que nous nous étions proposés d'atteindre, à réduire la cis-bicyclo-[5.3.0] décanone-9 (XXII).

Possédant une faible quantité de cétone (XXII), nous avons réalisé cette réduction par fusion alcaline de sa semicarbazone. Cette méthode permet, en effet, d'obtenir une quantité notable de carbure (LXXII) à partir d'une quantité minime de cétone (XXII).

Conclusion :

La chaîne réactionnelle que nous venons de décrire, nous a donc permis de relier la bicyclo- [5.4.0] undécانون-9 au bicyclo- [5.3.0] décane de même configuration.

Nous avons précisé, au cours de cet exposé, que les différents composés intermédiaires présentaient une configuration *cis*. La justification de ces structures résulte de l'identification ultérieure du bicyclo- [5.3.0] décane, que nous venons d'obtenir, au bicyclo- [5.3.0] décane, de configuration *cis* bien établie, dont nous rappellerons la synthèse ci-dessous.

2°) Transformation de l'acide *cis*-cyclopentanedithyloïque-1,2 en *cis*-bicyclo- [5.3.0] décane.

Pour réaliser la synthèse du *cis*-bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII) à partir de l'acide cyclopentanedithyloïque-1,2 (L) de même configuration *cis*, nous avons utilisé différentes réactions qui avaient été étudiées au laboratoire, au cours de travaux antérieurs aux nôtres.

C'est ainsi que l'acide *cis*-cyclopentanedithyloïque-1,2 (L) fut cyclisé, par l'intermédiaire de son sel de baryum, en *cis*-bicyclo- [3.3.0] octانون-3 (LXIX), selon une méthode bien établie par Barrett et Linstead (10).

La *cis*-perhydrindانون-5 (LXX) fut obtenue à partir de la cétone précédente (LXIX), par une extension de cycle, selon la réaction de désamination nitreuse de diamines, proposée par Granger et Técher (17).

Une deuxième extension de cycle, selon cette même réaction, et telle qu'elle fut décrite par Granger et Girard (20), nous assurait alors le passage de la *cis*-perhydrindانون-5 (LXX) aux *cis*-bicyclo- [5.3.0] décanones-3 et -4 (LXXI, LXXIII). La formation simultanée de ces deux cétones, résulte de l'introduction du méthylène supplémentaire entre les carbones 4 et 5 ou 5 et 6 du cycle hexanique de la *cis*-perhydrindانون-5 (LXX).

Il nous restait enfin, pour obtenir le bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII) de configuration *cis*, à réduire le mélange des *cis*-bicyclo- [5.3.0] décanones-3 et -4 (LXXI, LXXIII). Nous avons réalisé cette réduction en soumettant à une fusion alcaline les semicarbazones de ces cétones.

Conclusion :

La chaîne réactionnelle que nous venons de décrire, nous a donc permis de réaliser, à partir de l'acide cis-cyclopentanedithyloïque-1,2, la synthèse du cis-bicyclo- [5.3.0] décane. Ce carbure de configuration cis bien établie, constitue le composé de référence de la corrélation que nous envisageons cis-dessous.

3°) **Corrélation entre la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 et l'acide cis-cyclopentanedithyloïque-1,2.**

Pour établir la structure de la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (XIII), il nous restait à comparer le bicyclo- [5.3.0] décane, issu de cette cétone et de configuration identique, au cis-bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII) de configuration cis bien établie, obtenu à partir de l'acide cis-cyclopentanedithyloïque-1,2 (L) :

L'identité des carbures provenant de chaque série de transformations démontrerait une même configuration cis de la bicyclo [5.4.0] undécane-9 (XIII) et de l'acide cis-cyclopentanedithyloïque-1,2 (L).

Dans le cas contraire, il faudrait conclure à une structure bicyclique inverse de la cétone (XIII) et du diacide (L) et par suite à une configuration trans de la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (XIII) étudiée.

Nous avons tout d'abord comparé par spectrométrie IR, les carbures issus des deux séries de transformations. Les spectres d'absorption se révélèrent certes identiques, mais il faut rappeler toutefois que les différences d'absorption des isomères cis et trans d'un carbure de structure bicyclique, sont en général assez minimes. Aussi, en l'absence d'un spectre de référence de trans-bicyclo- [5.3.0] décane, nous permettant de préciser les différences d'absorption de ce carbure et de son isomère cis, il nous parut nécessaire de confirmer le résultat de la spectrométrie infrarouge par une deuxième méthode analytique.

Nous nous sommes adressés alors, à la chromatographie en phase gazeuse. Nous avons tout d'abord recherché, les conditions expérimentales nécessaires à une séparation effective des cis et trans-bicyclo- [5.3.0] décanes, à l'aide d'un mélange de ces deux carbures isomères, dont la préparation sera décrite ultérieurement. Ces conditions déterminées, le bicyclo- [5.3.0] décane issu de la bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (XIII) et le cis-bicyclo- [5.3.0] décane de référence furent alors chromatographiés.

Nous avons pu constater ainsi, par mesure des temps de rétention, et par surcharge de témoin, que les deux carbures étudiés étaient parfaitement identiques.

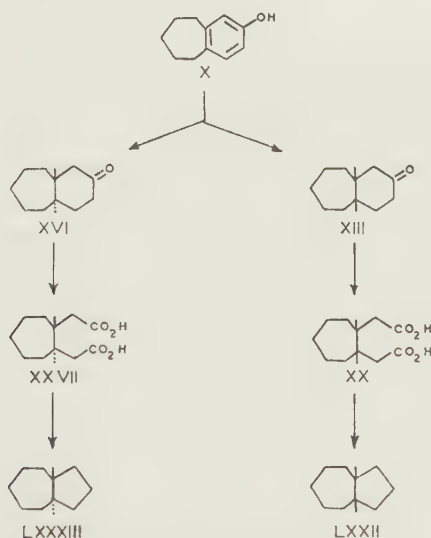
Conclusion :

La corrélation que nous avons établie, par l'intermédiaire du cis-bicyclo- [5.3.0] décane, entre l'acide cis-cyclopentanedéthylolique-1,2 et la bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 démontre d'une façon certaine la configuration **cis** de cette cétone.

4°) Préparation du mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.3.0] décanes.

Nous avons utilisé un mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanones-9 obtenu, comme nous l'avons indiqué au chapitre premier, par oxydation des alcools issus de l'hydrogénation catalytique de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (X) en présence de nickel Raney.

Le mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanones-9, (XIII, XVI) fut alors soumis aux procédés de synthèse, décrits au cours de la transformation de l'isomère cis (XIII) de cette cétone en cis-bicyclo- [5.3.0] décane (LXXII).



Nous avons obtenu, à la fin de cette série de réactions, un mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.3.0] décanes (LXXII, LXXIII) ; qui nous a permis, comme nous l'avons mentionné, de déterminer les conditions expérimentales nécessaires à une séparation effective des carbures isomères cis et trans, par chromatographie en phase gazeuse.

Cette synthèse présente en outre un deuxième intérêt. Au cours de cette chaîne réactionnelle, nous avons isolé, à la suite de la réaction d'oxydation permanganique, les deux acides cyclopentanedéthyloliques-1,2 : l'isomère cis (XX) F = 105°, précédemment obtenu par nous-

même, et l'isomère trans (XXVII) $F = 80.82^\circ$, décrit par Plattner, Fürst et Jirasek (21).

La présence de cet acide (XXVII) de configuration trans démontre une fois encore, la formation de composés de structure bicyclique trans au cours de l'hydrogénation catalytique du phénol (X) à l'aide de nickel Raney, et confirme ainsi, les conclusions que nous avons données à ce propos, en nous basant sur une analyse chromatographique en phase gazeuse des produits d'hydrogénation.

CHAPITRE TROISIEME

ETUDE COMPARÉE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9 ET DE CETONES HOMOLOGUES

La cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 ayant été obtenue à l'état de pureté, nous avons situé les constantes physiques et la réactivité chimique de cette cétone, par rapport à celles de son isomère de structure bicyclique trans et des cétones bicycliques homologues : cis-décalone-2 et cis-perhydrindanone-5. Nous avons introduit également dans cette étude comparative les cis- et trans-diméthyl-3,4 cyclohexanones, dont les radicaux méthyles peuvent être considérés comme les premiers maillons de la chaîne hydrocarbonée accolée au cyclohexane fonctionnel des cétones bicycliques.

Nous indiquerons tout d'abord les méthodes d'obtention de la trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 et des cis- et trans-diméthyl-3,4 cyclohexanones, cétones encore inconnues, pour exposer ensuite les résultats de nos observations.

I. OBTENTION DES CETONES HOMOLOGUES.

1. — Trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9.

Comme nous l'avons précédemment indiqué, l'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 en présence de nickel Raney conduit, après oxydation des alcools ainsi formés, à un mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanones-9 renfermant 25 % de cétone trans.

Ce mélange de cétones isomères, soumis à une séparation par chromatographie gazeuse, permet alors d'obtenir, malgré le faible rendement

de cette méthode, une quantité suffisante de trans-bicyclo- [5.4.0] undécane-9.

Nous rapportons ci-dessous les points de fusion des dérivés caractéristiques de cette cétone et de son isomère cis.

Bicyclo- [5.4.0] undécanes-9		
Dérivés	Isomère cis	Isomère trans
Semicarbazone	F inst. = 202°	F inst. = 207°
Dinitro-2,4 phénylhydrazone	F = 126°	F = 149°
Oxime	F = 58°	F = 74°

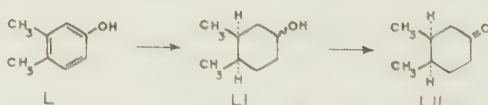
Rappelons enfin que la configuration de la trans-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 découle de celle de son isomère cis que nous avons démontrée et se trouve également confirmée par la dégradation de cette cétone en acide cycloheptanediéthylïque-1,2 trans de structure établie (15,21).

2. — Cis- et trans-diméthyl-3,4 cyclohexanones.

Aucun procédé de synthèse des cis- et trans-diméthyl-3,4 cyclohexanones n'étant signalé, à notre connaissance, nous avons repris en vue de l'obtention de ces deux cétones, l'étude de l'hydrogénation catalytique du diméthyl-3,4 phénol (L) en présence de nickel Raney, telle qu'elle fut décrite en 1958 par Cornubert (33).

Nous avons constaté, par analyse chromatographique en phase gazeuse que si cette méthode conduisait, en accord avec l'auteur précité, à un pourcentage prédominant d'alcools de configuration cis, il apparaissait également 30 % environ d'alcools épimères trans.

L'utilisation de l'oxyde de ruthénium comme catalyseur d'hydrogénation, nous permet cependant d'éviter la quasi formation d'alcools



trans, et d'obtenir, après oxydation des alcools (LI) ainsi formés, la cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone (LII) présentant une pureté stérique supérieure à 98 %.

La structure de la cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone est enfin démontrée en réduisant cette cétone en cis-diméthyl-1,2 cyclohexane caractérisé par son indice de réfraction $n_D^{20} = 1,4371$ (33, 44).

L'obtention d'une faible quantité de trans-diméthyl-3,4 cyclohexanone, par séparation en chromatographie gazeuse d'un mélange de cétones isomères cis et trans, confirme enfin ce résultat : la réduction de cette cétone conduit en effet au trans-diméthyl-1,2 cyclohexane caractérisé également par son indice de réfraction. $n_D^{20} = 1,4273$ (44).

Nous rapportons ci-dessous les points de fusion des dérivés caractéristiques des cétones épimères.

Diméthyl-3,4 cyclohexanones		
Dérivés	Isomère cis	Isomère trans
Semicarbazone	F inst. = 199°	F inst. = 219°
Dinitro-2,4 phénylhydrazone	F = 129°	F = 149°

II. CONSTANTES PHYSIQUES COMPARÉES

Les deux bicyclo- [5.4.0] undécانونes-9, et les deux diméthyl-3,4 cyclohexanones stéréoisomères ayant été obtenues à l'état pur, il est alors possible de rapprocher leurs constantes physiques de celles des cétones homologues : décalones-2 (57) et perhydrindanones-5 (58, 59) :

Cétones	Température d'ébullition	Indice de réfraction
Cis-bicyclo- [5.4.0] undécانونe-9	$Eb_{20} = 156^\circ$	$n_D^{20} = 1,4970$
Trans-bicyclo- [5.4.0] undécانونe-9	$Eb_{20} = 154^\circ$	$n_D^{20} = 1,4940$
Cis-décalone-2	$Eb_{746} = 244^\circ$	$n_D^{19,2} = 1,49218$
Trans-décalone-2	$Eb_{746} = 238^\circ$	$n_D^{19} = 1,48215$
Cis-perhydrindanone-5	$Eb_{754} = 225^\circ$	$n_D^{16,7} = 1,48457$
Trans-perhydrindanone-5	$Eb_{754} = 217^\circ$	$n_D^{17} = 1,47687$
Cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone	$Eb_{17} = 83^\circ$	$n_D^{20} = 1,4534$
Trans-diméthyl-3,4 cyclohexanone	$Eb_{17} = 80^\circ$	$n_D^{20} = 1,4471$

On remarquera que, si les décalones-2 et les perhydrindanones-5 permettaient déjà de confirmer la règle de Skita-von Auwers dans cette série, il en est de même des bicyclo- [5.4.0] undécanones-9 et des diméthyl 3,4 cyclohexanones, que nous avons préparées. Selon cette règle, les molécules hexaniques trans-substituées-1,2 présentent, en effet, des constantes physiques de moindre valeur que celles de leur isomère de structure cis.

III. HYDROGENATION COMPETITIVE.

De nombreuses études cinétiques ont été consacrées aux réactions d'addition sur la fonction cétone. Parmi celles-ci notre attention s'est portée plus particulièrement sur la réaction d'hydrogénation catalytique, qui rend compte, en première approximation, de l'encombrement de la fonction carbonyle et par suite de la conformation de la molécule considérée.

Nous avons donc soumis à une hydrogénation catalytique compétitive la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9, la cis-décalone-2, la cis-perhydrindanone-5, et la cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone.

Dans ce but, un mélange équimoléculaire des différentes cétones, groupées trois par trois, est soumis à une hydrogénation catalytique, en présence d'oxyde de platine, jusqu'au tiers de la quantité théorique d'hydrogène susceptible d'être absorbée. La réduction est alors suffisamment avancée pour mettre en évidence la différence de réactivité des cétones considérées.

La méthode de mesure est basée sur une analyse chromatographique en phase vapeur.

Avant chaque expérience, nous nous sommes assurés de l'égalité des surfaces des pics correspondant aux cétones compétitives.

Après hydrogénation, le mélange est soumis à une nouvelle analyse chromatographique. La mesure des surfaces des pics permet alors d'évaluer les proportions de cétones réduites et par suite de classer celles-ci par ordre de réactivité.

Nous avons constaté, ainsi, une réactivité décroissante des cétones selon l'ordre imprévisible suivant : cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone cis-perhydrindanone-5, **cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9** et cis-décalone-2.

Les différences de réactivité des trois premières cétones sont de l'ordre de 12 %, la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 ne présente cependant qu'une différence de 5 % environ par rapport à la cis-décalone-2.

On remarquera le cas particulier de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 dont la structure laissait supposer, en raison de la longueur de la chaîne hydrocarbonée accolée au cyclohexane fonctionnel, une vitesse d'hydrogénation inférieure à celle de la cis-décane-2.

Le cycloheptane entraîne donc, dans les réactions d'hydrogénation catalytique, une diminution par rapport au cycle C_6 , mais l'effet d'inhibition est moindre que celui que l'on rencontre dans la structure bicyclique de la cis-décane.

*
**

— CONCLUSION —

La synthèse de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 procède à partir de l'acide phénylvalérianique qui conduit, par l'intermédiaire du benzo-1,2 cycloheptène-1, à l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1.

L'utilisation de l'oxyde de ruthénium au cours de l'hydrogénation de ce phénol permet, d'éviter la quasi formation d'alcools saturés de structure bicyclique trans, et d'obtenir ainsi la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 présentant un degré de pureté stérique très satisfaisant.

La structure cis de cette cétone est démontrée grâce à une double série de réactions qui établissent une corrélation certaine entre ce composé et l'acide cis-cyclopentanedithyloïque-1,2 de structure cis irréfutable.

Une étude comparative situe enfin la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 dans le cadre des cétones homologues, mais laisse percevoir, déjà, une conformation particulière du cycle hexanique de l'édifice du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, qui sera examinée au cours de la troisième partie de ce travail.

DEUXIEME PARTIE

DERIVES 9-SUBSTITUES DU CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE

Dans la série cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, les composés intéressant la position 9 n'avaient jamais été signalés, tout comme d'ailleurs le carbure dont ils dérivent. Nous avons donc été amené à envisager, avant toute chose, la synthèse des amines et des alcools stéréoisomères, indispensables à l'étude conformationnelle qui sera exposée dans la troisième partie.

Notre travail visait un double but : obtenir chaque amine et chaque alcool à l'état de pureté, et attribuer à chacun d'eux sa propre configuration.

Nous nous sommes tout d'abord attaché à la synthèse des acides stéréoisomères bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9 de configuration cis-cis (VIII) et cis-trans (IX) pour les raisons suivantes :

1°) Les acides, et surtout leurs dérivés, sont généralement des composés cristallisés, que l'on peut donc aisément purifier et obtenir à l'état de pureté.

2°) Des trois dérivés envisagés, alcools, amines et acides, ces derniers sont, en outre, les plus favorables à une épimérisation. Cette réaction, comme nous le verrons ultérieurement, contribue largement à la détermination de la configuration de chacun des isomères.

3°) Il est enfin possible, en procédant par réaction stéréospécifique, d'obtenir à partir de chaque acide stéréoisomère, l'alcool et l'amine de même configuration.

Nous avons donc été amené à envisager successivement la synthèse des acides, puis celle des amines, et enfin celle des alcools. Nous ajouterons à cette étude celle du carbure qui n'avait également jamais été signalée.

Le plan de notre travail sera le suivant :

I/ Acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9.

II/ Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes.

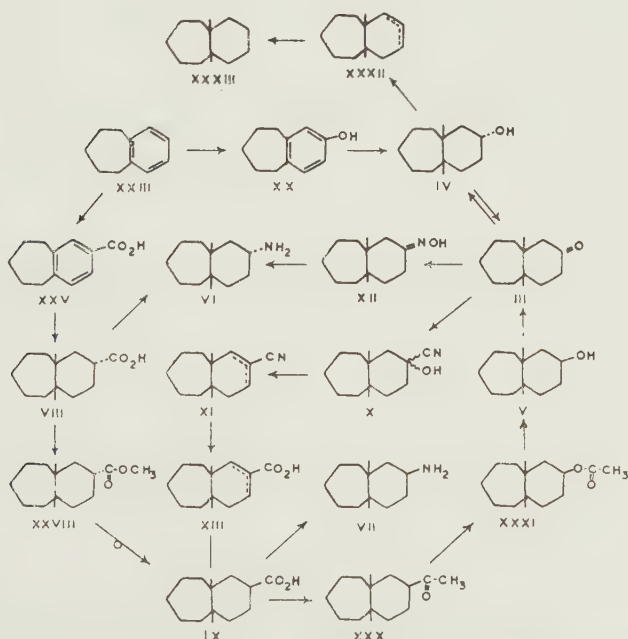
III/ Cis-bicyclo- [5.4.0] undécaneols-9.

IV/ Cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

Le tableau II résume l'ensemble des recherches qui vont être exposées.

TABLEAU II

Corrélations dans la série du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane



I. ACIDES CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUES-9

Nous étudierons successivement la synthèse de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans, puis celle de son stéréoisomère, l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis.

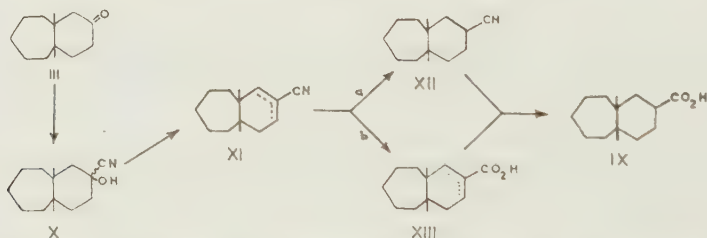
1° — ACIDE CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9 TRANS.

I. Obtention de l'acide.

Pour préparer cet acide (IX), nous avons utilisé l'une des méthodes générales qui permettent, à partir d'une cétone, d'ajouter à la molécule un atome de carbone supplémentaire.

Elle consiste à soumettre la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III), à l'action de l'acide cyanhydrique. Nous avons ainsi obtenu le mélange des cyanhydrines (X) correspondantes, qui a été déshydraté en nitriles α -éthyléniques (XI).

A partir des nitriles α -éthyléniques, deux voies sont susceptibles de conduire à l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 (IX).



L'une (a) consiste à transformer les nitriles α -éthyléniques (XI) en nitriles saturés (XII), puis à hydrolyser ceux-ci en acides correspondants.

L'autre voie (b) procède par l'intermédiaire de l'acide éthylénique (XIII) qui est ensuite transformé en acide (IX).

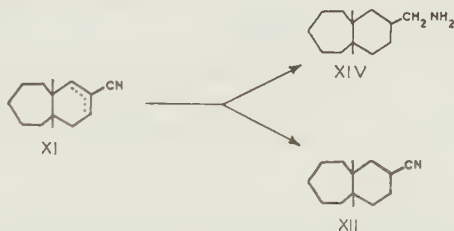
Il faut noter que, dans la première suggestion, la stéricité du produit final est conditionnée par deux réactions : l'hydrogénation du nitrile éthylénique (XI) et l'hydrolyse du nitrile saturé (XII) ; cette dernière

s'effectuant en milieu alcalin, peut entraîner, de ce fait, une épimérisation partielle ou totale. Dans la deuxième proposition, seule, l'orientation de l'hydrogénation de l'acide éthylénique (XIII) détermine la stéricité de l'acide saturé (IX).

Cette remarque ne permet pas cependant de donner l'avantage à l'une de ces méthodes de synthèse, car toutes deux peuvent théoriquement conduire à la formation simultanée des deux isomères de l'acide saturé (IX). Aussi, nous a-t-il paru raisonnable de considérer successivement chacune d'elles en nous attachant, en même temps, à l'étude de leur rendement.

1^{re} voie de synthèse : Hydrogénation des nitriles éthyléniques.

Lors de l'hydrogénation des nitriles α -éthyléniques (XI), l'utilisation du palladium sur charbon en quantité relativement importante (30 g par mole) ne permettant pas une hydrogénation suffisamment efficace, nous avons fait appel à un catalyseur plus actif : l'oxyde de platine. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène, nécessaire à la saturation d'une double liaison, nous avons trouvé 23 % d'aminométhyl-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (XIV) provenant de la réduction complète du groupement nitrile. Il faut donc conclure que cette amine apparaît alors que le milieu renferme encore une quantité notable de nitriles éthyléniques.



L'étude par spectrométrie IR confirme ce résultat : on observe, en effet, deux bandes de vibrations $\nu_{C\equiv N}$, l'une à 2245cm^{-1} correspondant au nitrile saturé, l'autre à 2222cm^{-1} caractérisant le nitrile éthylénique conjugué.

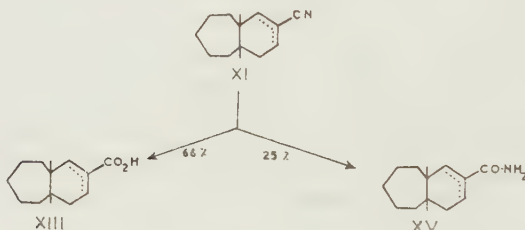
Cette synthèse fut donc abandonnée à ce stade, en raison de l'importance de la réaction secondaire compétitive, qui entraîne de faibles rendements en nitriles saturés (XII).

2^{me} voie de synthèse : Hydratation des nitriles éthyléniques.

Le mélange des nitriles éthyléniques, soumis à une hydrolyse alcaline en milieu aqueux pendant 48 heures, ne s'hydrate que partiel-

lement, et ne conduit qu'à 13 % d'acide éthylénique (XIII). Au cours de cette expérience, nous avons constaté la formation de 10 % environ de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III), identifiée par spectrométrie IR ($\nu_{\text{C}=\text{O}} : 1704\text{cm}^{-1}$). Cette cétone résulte, d'une hydratation basocatalysée de la double liaison du nitrile éthylénique (XI) qui régénère ainsi le cyano-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 (X). Ce dernier, instable en milieu basique, comme toutes les cyanhydrines, se décompose en cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III) et ion cyanure.

Par contre, en soumettant le mélange de nitriles éthyléniques à une hydrolyse en milieu alcoolique pendant 20 heures, nous avons obtenu avec un rendement de 66 %, l'acide éthylénique (XIII) liquide $E_{\text{b}0,5} = 158-160^\circ$, et 25 % environ d'amide éthylénique (XV) $F = 107^\circ$; la formation de cétone est alors négligeable.



Nous avons prolongé le temps de cette réaction à 48 heures dans l'espoir d'éliminer la fraction amide (XV) $F = 107^\circ$, qui résulte de l'hydratation partielle du nitrile éthylénique. Cette modification n'a pas apporté d'amélioration du rendement de la réaction en acide α -éthylénique (XIII). La fraction amide (XV) $F = 107^\circ$ subsiste en effet, après ce traitement prolongé.

Malgré ces inconvénients, nous avons dû retenir cette méthode de préparation que nous exposons, en considérant successivement les divers stades de la synthèse.

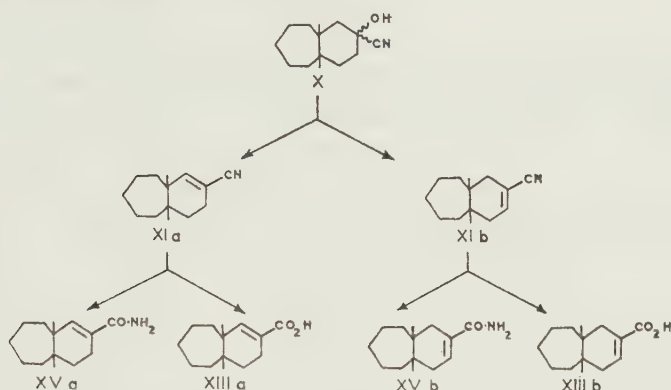
a) Déshydratation de la cyanhydrine.

La déshydratation de la cyanhydrine (X) peut s'effectuer théoriquement suivant deux orientations, et conduire ainsi à un mélange de nitriles Δ -8 et Δ -9 éthyléniques (XIa, XIb).

La fraction acide, obtenue après hydratation des nitriles éthyléniques, est donc susceptible de renfermer les deux acides Δ -8 et Δ -9 éthyléniques isomères (XIIIa) et (XIIIb).

Il en est de même de la fraction amide éthylénique $F = 107^\circ$ qui

apparaît simultanément et qui peut se présenter sous les deux isomères correspondants (XVa) et XVb).



Afin de préciser cette éventualité nous avons étudié successivement chacune de ces fractions.

— La fraction acide éthylénique, liquide et non cristallisable, fut tout d'abord transformée en amide, dérivé solide que l'on peut soumettre aisément à une cristallisation fractionnée. Nous avons obtenu ainsi une amide éthylénique de point de fusion $F = 131 - 132^\circ$.

— La fraction amide éthylénique $F = 107^\circ$, que nous avons étudiée parallèlement, nous a conduit par contre à une amide éthylénique de point de fusion $F = 118^\circ$.

Ainsi, chaque fraction analysée, fournit une amide éthylénique différente de point de fusion $F = 118^\circ$ et $F = 131 - 132^\circ$.

La variation des points de fusion au cours des cristallisations précédentes, laisse à penser cependant, que chaque fraction ne renferme pas exclusivement l'amide éthylénique isolée, mais présente également une faible proportion de l'amide éthylénique isomère.

Nous avons alors étudié ces amides éthyléniques afin de préciser la position de la double liaison, et attribuer ainsi à chaque composé sa propre structure (XVa) ou (XVb).

a) La présence d'une double liaison conjuguée fut confirmée pour les deux isomères par spectrométrie UV. La valeur élevée des coefficients d'extinction molaire dans la région de 2150 Å, témoignent en effet, de la conjugaison de la double liaison avec le carboxyle de la fonction amide.

amide $F = 131 - 132^\circ$: $\lambda_m = 2.140 \overset{\circ}{\text{Å}}$, $\epsilon = 3.060$ (éthanol).

amide $F = 118^\circ$: $\lambda_m = 2.175 \overset{\circ}{\text{Å}}$, $\epsilon = 10.490$ (éthanol).

b) L'étude par résonance magnétique nucléaire ne nous a pas permis cependant d'attribuer à chaque double liaison conjuguée sa position exacte.

En conclusion : la cyanhydrine (X) donne, par déshydratation, un mélange de nitriles (Δ -8 et Δ -9) éthyléniques. Après hydrolyse, l'un des nitriles éthyléniques conduit préférentiellement à l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxylique-9 caractérisé par son amide $F = 131-132^\circ$. La cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carbonamide-9 $F = 118^\circ$ obtenue simultanément et isomère de l'amide précédente $F = 131-132^\circ$, résulte presque exclusivement de l'hydrolyse du deuxième nitrile éthylénique.

b) Hydrogénation de l'acide éthylénique.

L'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 (IX) est enfin obtenu par hydrogénation catalytique de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxylique-9 (XIII).

Afin de déterminer si cet acide saturé (IX) présentait les deux isomères de configuration cis-cis et cis-trans, nous l'avons soumis à une cristallisation fractionnée dans l'éther de pétrole. Une seule forme cristalline de point de fusion $F = 82^\circ$ fut isolée ; cependant, la présence d'une quantité notable d'acide de point de fusion moins élevé dans les eaux-mères, ne permettait pas de conclure d'une façon certaine à la présence d'un isomère unique.

Nous avons alors cherché à transformer cet acide en un composé solide, se soumettant plus facilement à une cristallisation fractionnée, et présentant, en outre, la même configuration que l'acide de départ. On ne pouvait donc envisager que des réactions s'effectuant avec rétention totale de configuration.

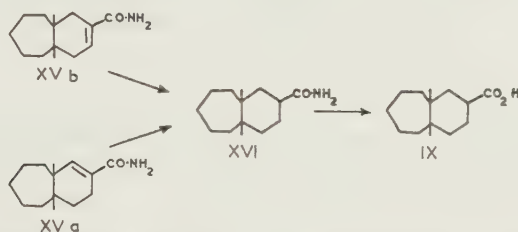
L'acide fut ainsi soumis à la dégradation de Schmidt. Cette réaction permet en effet d'atteindre l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (VII), de même configuration, comme cela a été démontré d'une manière sûre dans des cas analogues, par l'emploi de molécules optiquement actives (51). L'amine (VII), est enfin transformée en benzamide, dérivé solide aisément cristallisable, et dont la préparation par la méthode Schotten-Bauman n'entraîne pas de stéréomutation. La cristallisation fractionnée du benzamide montre la présence d'un seul isomère de point de fusion $F = 152^\circ$.

Ainsi, l'hydrogénation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxylique-9 (XIII) ne conduit qu'à un **seul isomère** de l'acide cis-bicy-

clo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 qui, comme nous le démontrerons plus loin, présente la configuration cis-trans.

c) Hydrogénation des amides éthyléniques.

Nous avons étudié parallèlement l'hydrogénation catalytique des amides Δ -8 et Δ -9 éthyléniques (XVa) et (XVb). Dans les deux cas, nous avons obtenu une amide saturée unique (XVI) de point de fusion $F = 184^\circ$.



Cette amide (XVI) soumise à la désamination nitreuse, réaction stéréospécifique, conduit à l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique trans (IX) et présente donc elle-même la configuration cis-trans.

Conclusion sur l'hydrogénation des amides et de l'acide éthylénique :

L'hydrogénation catalytique des amides éthyléniques isomères (XVa, XVb) ou de l'acide éthylénique (XIII), ne fournit qu'un seul des stéréoisomères saturés : l'amide cis-trans (XVI) $F = 184^\circ$ ou l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 (IX) $F = 82^\circ$ de même configuration cis-trans.

II. Preuves expérimentales de la configuration trans de l'acide.

Les acides carboxyliques nucléaires ne présentant pas leur structure stérique privilégiée, sont susceptibles d'évoluer vers leurs isomères thermodynamiquement stables sous l'action de divers réactifs acides ou basiques. Cette épimérisation éventuelle nous parut être un moyen de nous renseigner sur la configuration de l'acide : en cas de réaction positive, l'acide pouvait être considéré comme cis-cis, dans le cas contraire, il était plus logique de lui assigner la configuration cis-trans.

Deux réactifs isomérisants, le chlorure de thionyle et le méthoxyde de sodium, sont le plus généralement utilisés.

Le chlorure de thionyle, à l'ébullition, peut convertir un acide en chlorure de l'acide isomère, si ce dernier est thermodynamiquement plus stable. Ainsi, Gutsche (50) épimérise en trans l'acide phényl-2 cyclohexane carboxylique cis. Dauben et Hoerger (19) remarquent l'in-

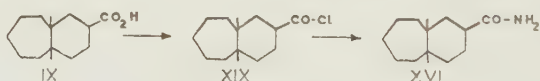
version de configuration de l'acide cis-décaline carboxylique-2 cis lorsque le chlorure d'acide est préparé au reflux du chlorure de thionyle.

Les agents alcalins produisent aussi de telles épimérisations. Arnold et Richardson (49) par exemple, transforment en trans l'acide phényl-2 cyclohexanecarboxylique cis, en faisant réagir le méthoxyde de sodium sur l'ester cis.

Nous avons donc soumis l'acide saturé à ces deux réactifs isomérisants.

a) Action du chlorure de thionyle.

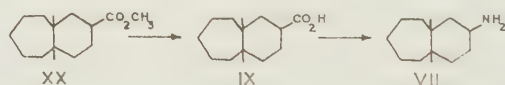
L'acide est chauffé à reflux en présence de chlorure de thionyle pendant deux heures. Le chlorure d'acide (XIX) soumis à l'action de l'ammoniaque concentrée, conduit uniquement à l'amide (XVI) de point



de fusion $F = 184^\circ$. Or ce dérivé présente une configuration identique à celle de l'acide de départ, comme il l'a déjà été signalé. Le chlorure de thionyle n'a donc aucun effet épimérisant, ce qui est en faveur d'une configuration cis-trans.

b) Action du méthoxyde de sodium.

L'ester méthylique (XX) de l'acide saturé (IX), obtenu par réaction du diazométhane, est soumis à un reflux de 12 heures en présence de méthoxyde de sodium. Après saponification, l'acide régénéré, soumis à la dégradation de Schmidt, conduit à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (VII) caractérisé par le dérivé benzoylé $F = 152^\circ$.



La réaction s'effectue donc, ici encore, sans épimérisation.

En conclusion, l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 (IX) obtenu par hydrogénation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxylique-9 (XIII) présente une structure stable. Cet argument, ajouté à d'autres, qui seront présentés plus loin, nous a autorisé à lui attribuer la configuration cis-trans.

2° — ACIDE CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9 CIS.

Les méthodes de synthèse précédentes ne permettent d'atteindre que l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans ; nous

décrivons à présent, la voie d'accès de son stéréoisomère l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII).

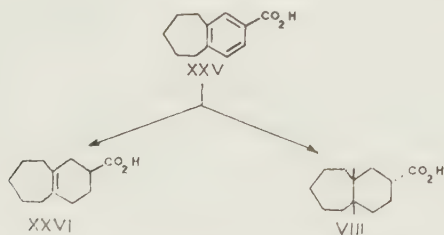
I. Obtention de l'acide.

Dauben et Jiu (18), ayant rencontré des difficultés analogues aux nôtres, au cours de la recherche d'une synthèse de l'acide cis-perhydrindanecarboxylique-5 cis, s'étaient adressés à l'acide aromatique correspondant, ou acide indanecarboxylique-5. Après hydrogénation de cet acide en présence d'oxyde de platine, les auteurs précités avaient pu isoler l'acide saturé de configuration cis-cis avec un rendement de 12,8 %.

Il nous parut donc intéressant d'appliquer à notre cas particulier, cette méthode de synthèse, en remplaçant toutefois l'oxyde de platine par l'oxyde de ruthénium. L'étude de l'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1, nous avait montré en effet, que, contrairement à l'oxyde de platine, l'oxyde de ruthénium permet d'éviter l'apparition de composés saturés de configuration bicyclique trans.

Afin d'obtenir l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII), nous nous sommes donc adressé à l'acide aromatique correspondant ou acide benzo-1,2 cycloheptène-1 carboxylique-4' (XXV) qui avait été obtenu récemment par Granger, Orzalesi et Muratelle (60).

L'acide benzo-1,2 cycloheptène-1 carboxylique-4' est hydrogéné en présence d'oxyde de ruthénium à 180° sous 150 atmosphères. La cristallisation de l'acide ainsi obtenu permet d'isoler un acide solide de point de fusion $F = 81^{\circ}$ et un acide liquide non cristallisable.



L'acide liquide non cristallisable correspond à l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII), comme il sera démontré ultérieurement.

L'acide solide $F = 81^{\circ}$ ne présentant pas d'intérêt direct pour la suite de notre travail, n'a pas été l'objet de recherches très approfondies. Toutefois, son étude par spectrométrie infrarouge, et son analyse pondérale, laissent à penser qu'il s'agit de l'acide bicyclo- [5.4.0] undécène Δ -1,7 carboxylique-9 (XXVI).

II. Preuve expérimentale de la configuration cis de l'acide.

La structure de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII) est établie de la façon suivante :

Nous avons démontré tout d'abord que nous avons réalisé la synthèse de l'un des deux acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9. Ayant ensuite vérifié qu'il ne s'agissait pas de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans précédemment décrit, nous en avons déduit que le nouvel acide (VIII) ne pouvait être que son stéréoisomère, l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis.

La première de ces propositions est établie par la conversion de l'acide en amide cis-trans signalé plus haut, prouvant ainsi que le groupement carboxyle occupe effectivement la position 9. La deuxième, basée sur la dégradation stéréospécifique de Schmidt, montre que cet acide conduit à une amine différente de celle qui résulte de l'acide cis-trans.

a) Preuve de la position 9 — Conversion de l'acide cis-cis en amide cis-trans.

L'amide résultant de l'action de l'ammoniaque concentrée sur le chlorure d'acide préparé à 40°, s'est révélée identique à l'amide $F = 184^\circ$ (XVI) dérivant de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX), comme il a été précédemment indiqué.

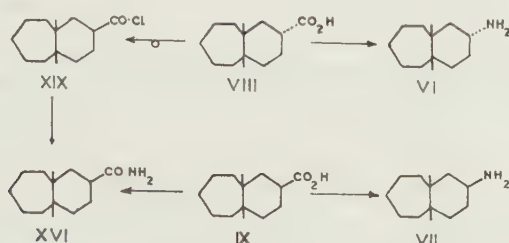
Puisque la même amide prend naissance à partir de l'un ou l'autre des deux acides, il faut admettre qu'une épimérisation s'est effectuée sous l'influence du chlorure de thionyle, qui est d'ailleurs considéré comme un puissant agent d'épimérisation.

Cette réaction démontre donc la position 9 de la fonction carboxyle, mais ne peut servir de preuve dans la démonstration de la configuration cis-cis de l'acide (VIII).

b) Preuve de la configuration cis — Conversion de l'acide cis-cis en amine cis-cis.

L'acide (VIII) soumis à une dégradation de Schmidt, réaction stéréospécifique, nous a conduit à l'amine correspondante (VI) de même configuration. Celle-ci fut alors transformée en benzamide, dont la cristallisation fractionnée ne permet d'isoler qu'un seul isomère de point de fusion $F = 169^\circ$ (donc différent du benzamide $F = 152^\circ$, qui caractérise l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (VII).

Ces corrélations permettent donc de différencier, l'acide (VIII) de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX).



En conclusion. — L'obtention de l'amide à partir de l'acide (VIII) s'est effectuée **avec épimérisation** ; elle nous a montré qu'il s'agissait de l'un des épimères de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9.

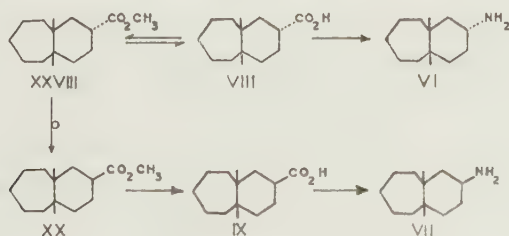
La dégradation de Schmidt s'est effectuée, par contre **avec rétention** de configuration. Elle nous a permis de différencier l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX) de l'acide (VIII) et de le considérer comme étant l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis.

III. Epimérisation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis.

La confirmation de la validité des structures proposées pour les deux acides, est encore apportée par l'épimérisation de l'ester méthylique de l'isomère cis en ester méthylique de l'isomère trans, thermodynamiquement plus stable.

L'ester méthylique (XXVIII) obtenu par action du diazométhane sur l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII) est soumis à l'action du méthoxyde de sodium à reflux pendant 12 heures. Après hydrolyse, on obtient l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX).

En effet, la dégradation de Schmidt, effectuée sur cet acide, conduit à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (VII) (benzamide F = 152°).



Nous avons observé, par contre, que si l'ester méthylique (XXVIII) n'est pas soumis à l'action du méthoxyde de sodium, une hydrolyse en milieu alcalin faible régénère l'acide de départ cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (VIII).

Ainsi, l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis obtenu par hydrogénation catalytique de l'acide benzo-1,2 cycloheptène-1 carboxylique-4', correspond au stéréoisomère cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 qui présente la moindre stabilité thermodynamique

— Considérations stériques sur la stabilité relative des acides épimères.

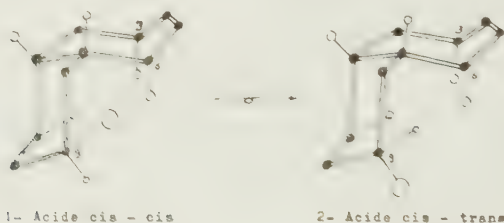
La configuration que nous avons attribuée à chacun des acides découle des considérations suivantes :

L'examen des modèles moléculaires des acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 de configuration cis-cis et cis-trans, montre que l'encombrement stérique au voisinage de la fonction carboxyle est plus marqué dans le cas de l'acide cis-cis que dans celui de son épimère cis-trans (tableau III, fig. 1 et 2).

Les atomes d'hydrogène H_3 et H_6 de l'anneau cycloheptanique entraînent, en effet, une gêne stérique notable au voisinage de la fonction carboxyle de l'acide de configuration cis-cis.

T A B L E A U I I I

Stéromutation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis



Légende :



Par contre, la fonction carboxyle de l'acide cis-trans ne subit pas une gêne de la part de la chaîne heptagonale. Il faut s'attendre ainsi à une stabilité plus grande de cet acide.

Une réaction s'accompagnant de stéréomutation se fera obligatoirement dans le sens : cis-cis $\rightarrow$ cis-trans, et il est logique d'attribuer une configuration cis-cis à l'acide susceptible de s'épimériser.

II. AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANES

Ayant obtenu les acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9 cis et trans à l'état de pureté, nous avons relié, comme il l'a été indiqué précédemment, chaque acide à l'amine de même configuration.

La réaction stéréospécifique utilisée est la dégradation de Schmidt, qui s'effectue avec **rétenion totale** de configuration, comme l'a démontré d'une manière sûre, l'emploi de molécules optiquement actives (51).

De nombreux auteurs ont utilisé cette méthode avec succès en série bicyclique ; Dauben et Hoerger (19) ont ainsi obtenu par cette voie les décalylamines et Dauben et Jiu (18), les cis-hydrindanylamines.

Appliquée aux acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9 cis et trans, la réaction de Schmidt nous a permis d'isoler les deux amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes stéréoisomères.

1°) **Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans.**

L'acide trans F = 82° (IX) (amide F = 184°) conduit à l' amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (VII) de dérivé benzoylé F = 152°.

2°) **Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis.**

De la même manière, l'acide cis (VIII) produit l' amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis (VI) de dérivé benzoylé F = 169°.

En conclusion, chaque amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane a été obtenu à l'état de pureté à partir de l'acide de même configuration, et a été caractérisé par son benzamide. Ces dérivés benzoylés se distinguent par leur point de fusion F = 152° pour l'isomère cis-trans et F = 169° pour l'isomère cis-cis, ou encore par leurs spectres infrarouges.

3°) **Spectres infrarouges des benzamides stéréoisomères.**

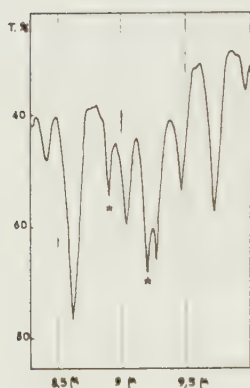
L'étude spectrométrie infrarouge des benzamides F = 152° et F = 169° de configurations respectives cis-trans et cis-cis, montre qu'il existe une grande analogie d'absorption entre ces deux dérivés stéréoisomères.

On remarque toutefois quelques différences notables, en particulier, dans la région 9μ , qui permettent de les distinguer sans ambiguïté.

Nous reproduisons dans le tableau IV cette zone spectrale, qui a été obtenue à partir d'une pastille de KBr renfermant 8 % de benzamide et en utilisant comme dispositif de dispersion un prisme en ClNa .

T A B L E A U I V

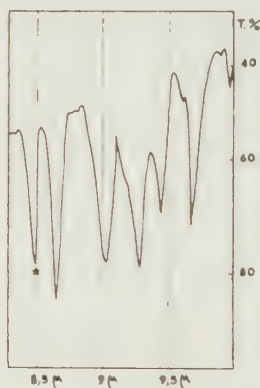
Spectres infrarouges des dérivés benzoylés
des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes



dérivé benzoylé F = 152°
(cis-trans)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$

1186 cm^{-1}	* 1087 cm^{-1}
1161 cm^{-1}	1076 cm^{-1}
* 1121 cm^{-1}	1057 cm^{-1}
1109 cm^{-1}	1028 cm^{-1}



dérivé benzoylé F = 169°
(cis-cis)

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$

* 1179 cm^{-1}	1060 cm^{-1}
1156 cm^{-1}	1030 cm^{-1}
1111 cm^{-1}	
1072 cm^{-1}	

* Ces longueurs d'ondes correspondent aux bandes caractéristiques de chacun des dérivés benzoylés.

On notera que, dans cette région, le benzamide cis-trans F = 152° présente deux bandes caractéristiques, l'une à 1121 cm^{-1} et l'autre à 1087 cm^{-1} . Celles-ci n'apparaissent pas dans le benzamide cis-cis F = 169°, qui possède, par contre, une bande d'absorption importante à 1179 cm^{-1} . On remarquera en outre que la plupart des bandes de cette région ne se situent pas exactement aux mêmes longueurs d'ondes pour les deux benzamides.

III. CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOLS-9

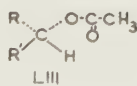
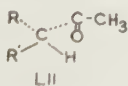
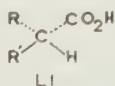
En soumettant chaque acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 à une suite de réactions stéréospécifiques, il est possible d'obtenir l'alcool de même configuration et, par suite, de fixer la stéréochimie des deux alcools.

Cependant, la réduction de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III) nous permettant d'atteindre l'un des alcools épimères (IV) à l'état de pureté, il nous a paru inutile d'appliquer les séries de réactions aux deux acides, puisque la dégradation d'un seul acide (IX) en alcool (V) suffit pour établir la configuration des deux alcools épimères.

Ainsi, chaque alcool isomère (IV) et (V) est obtenu par un procédé différent. Leur configuration est déterminée grâce à la dégradation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX), qui s'effectue avec rétention de structure et conduit uniquement au cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans (V).

1° — CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9 TRANS.

Pour synthétiser le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans, à partir de l'acide cis-bicyclo [5.4.0] undécane carboxylique-9 de même configuration trans, nous avons appliqué une suite de réactions, de stéréospécificité bien établie par Dauben (19) en série cyclohexanique, et que nous schématisons ci-dessous :



Dans un premier stade, l'acide carboxylique (LI) est transformé en éthylone (LII) par action du méthyllithium. Ce réactif conserve la disposition spatiale de la molécule, comme Dauben et Hoerger (19) l'ont démontré en transformant les acides cis et trans méthyl-2 cyclohexanecarboxyliques en méthyl-2 éthylone-1 cyclohexanes cis et trans, déjà connus et préparés par une autre voie (52).

L'éthylone (LII) est ensuite dégradée en alcool (LIV) par la transposition de Baeyer et Villiger. Cette réaction consiste à soumettre la

cétone à l'action oxydante d'un peracide (perbenzoïque ou mieux paranitroperbenzoïque) ; il en résulte un réarrangement moléculaire qui aboutit à la formation de l'ester acétique de l'alcool (LIII).

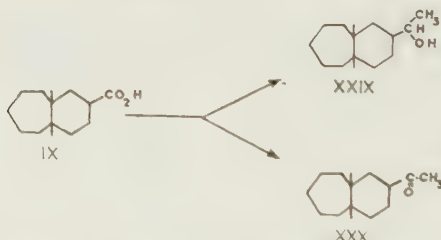
Celui-ci est enfin scindé soit par saponification, soit par hydrogénolyse à l'aide d'hydruure double d'aluminium et de lithium.

La rétention de configuration, au cours de cette dégradation, a été prouvée par Turner (52) en séries cyclopentanique et cyclohexanique.

En effet, cet auteur a transformé les méthyl-2 éthylone-1 cyclopentanes et les méthyl-2 éthylone-1 cyclohexanes cis et trans en méthyl-2 cyclanols de même configuration.

Cette suite de réactions a été utilisée avec profit en série bicyclique. Grâce à elles, Dauben a pu établir avec certitude la stéréochimie des cis-décalsols-2 (19) et des cis-perhydrindanols-5 (18) rectifiant ainsi certaines configurations inexacts. De même, en série cis-bicyclo- [3.3.0] octanique, Granger, Nau et M^{me} Nau (55) et en série trans-perhydrindanique, Granger et Girard (56) ont obtenu les cis-bicyclo- [3.3.0] octanols-2 et -3 et les trans-perhydrindanols-5 à partir des acides de même structure.

Nous avons appliqué cette méthode à l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (IX), ce qui nous a amené à préparer l'éthylone-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (XXX). Nous avons alors remarqué par analyse spectrométrie infrarouge que l'action du méthyllithium sur l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans, conduit à côté de la cétone attendue (XXX), à une quantité notable d'alcool (XXIX) ($\nu_{OH} = 3367\text{cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1127\text{cm}^{-1}$).



Nous avons attribué à cet alcool (XXIX) la structure de l'éthylol-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans , il résulterait en effet, de l'action réductrice de l'organolithien sur la cétone (XXX) correspondante. L'identité des spectres IR de cet alcool et d'un échantillon de référence a confirmé cette hypothèse.

Afin d'obtenir l'éthylone-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (XXX) à l'état de pureté, il est donc nécessaire de faire subir au mélange

précédent, une oxydation supplémentaire qui transforme l'alcool (XXIX) en cétone (XXX).

Pour réaliser la réaction de Baeyer-Villiger sur cette cétone (XXX), nous avons utilisé l'acide paranitroperbenzoïque, plus efficace que l'acide perbenzoïque. L'hydrolyse de l'acétate (XXXI) ainsi formé, nous a enfin conduit au cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans (V) liquide $E_{b_{0.5}} = 112^\circ$, de même configuration que l'acide de départ. Nous avons caractérisé cet alcool par son phényluréthane qui présente un point de fusion $F = 146^\circ$.

L'oxydation de l'alcool précédent régénère enfin la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III), ce qui démontre sans ambiguïté, que cet alcool est l'un des stéréoisomères du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9.

2° — CIS-BICYCLO [5.4.0] UNDECANOL-9 CIS.

L'hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III) par l'hydrure double d'aluminium et de lithium donne naissance à un alcool solide (IV) de point de fusion brut $F = 53^\circ$. Après recristallisation dans l'éther de pétrole ($35-50^\circ$), le point de fusion s'élève à 63° et se stabilise à cette température. Le phényluréthane de cet alcool, fond à 110° .

L'alcool ainsi obtenu est donc différent du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans (phényluréthane $F = 146^\circ$). Son oxydation régénère en outre la cétone de départ, ce qui nous permet de conclure que la réduction de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (III) à l'aide de l'hydrure double d'aluminium et de lithium conduit au cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis (IV) de point de fusion $F = 63^\circ$ et de phényluréthane $F = 110^\circ$.

Nous avons étudié parallèlement la fraction alcool issue des eaux mères de cristallisation du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis $F = 63^\circ$ précédent. Elle présentait en effet, un point de fusion inférieur à celui de l'alcool pur et pouvait, de ce fait, contenir un certain pourcentage d'alcool isomère de configuration cis-trans.

La cristallisation fractionnée du phényluréthane préparée sur cette fraction, nous a conduit uniquement au dérivé $F = 110^\circ$ identique à celui obtenu à partir de l'alcool stériquement pur $F = 63^\circ$.

La différence des points de fusion du produit cristallisé et de la fraction issue des eaux mères, ne résulte donc que de la présence d'un très faible pourcentage d'alcools isomères. Il s'agit certainement d'al-

cools de série trans provenant de la réduction des 3 % de cétone trans qui souille la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9.

En conclusion, nous avons obtenu chaque cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 à l'état de pureté, et établi la configuration de ces alcools en reliant l'un d'eux à l'acide de même structure. En outre, chacun d'eux a été caractérisé par son phényluréthane. Ces dérivés se distinguent par leur point de fusion $F = 110^\circ$, pour l'isomère cis-cis et $F = 146^\circ$ pour l'isomère cis-trans, ou encore par leurs spectres infrarouges.

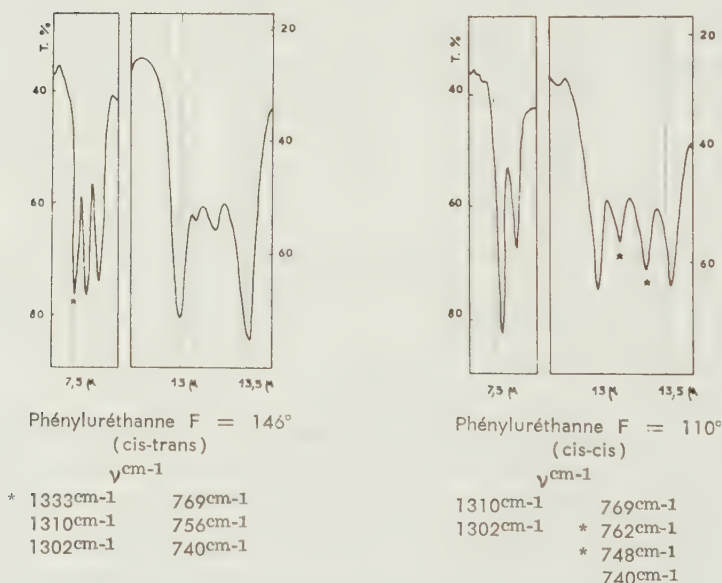
3° — SPECTRES INFRAROUGES DES PHENYLURETHANES STEREO-ISOMERES.

Comme dans le cas précédemment indiqué des benzamides stéréoisomères, l'étude spectrométrique infrarouge des phényluréthanes $F = 110^\circ$ et $F = 146^\circ$, montre que ces deux dérivés présentent de grandes analogies d'absorption. Il existe cependant quelques différences essentielles qui permettent de les distinguer d'une manière certaine.

Nous reproduisons sur le tableau V, les régions spectrales intéressant cette identification.

TABLEAU V

Spectres infrarouges des phényluréthanes
des cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9



* Ces longueurs d'ondes correspondent aux bandes caractéristiques de chacun des phényluréthanes.

On notera que dans la région de $7,5\ \mu$, le phényluréthane $F = 110^\circ$ présente une bande caractéristique à 1333cm^{-1} , qui n'existe que sous forme d'un léger épaulement pour le phényluréthane $F = 146^\circ$. Par contre, celui-ci présente dans la région de $13\ \mu$ deux bandes d'absorption nettes à 762cm^{-1} et 748cm^{-1} que l'on n'observe pas pour le phényluréthane $F = 110^\circ$.

IV. CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE.

Si le composé le plus simple de l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécanique est le carbure lui-même : cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (XXXIII), la synthèse de ce carbure présente néanmoins certaines difficultés.

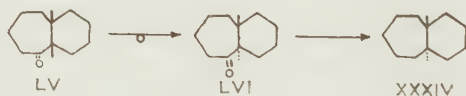
En effet, il faut exclure toute méthode de préparation conduisant à la formation simultanée du trans-bicyclo- [5.4.0] undécane (XXXIV). La séparation du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane à partir d'un mélange des carbures isomères cis et trans s'avère extrêmement délicate et, seule, la chromatographie en phase gazeuse nous permettrait d'obtenir un résultat positif. Toutefois, le procédé serait trop laborieux pour être envisagé au stade préparatif.

Il nous parut donc préférable d'envisager une synthèse qui procède par l'intermédiaire de composés de structure cis absolument dépourvus de leurs isomères trans.

Devant ces difficultés, on comprend donc que le cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (XXXIII) n'ait jamais été décrit, si ce n'est à l'état de mélange avec son isomère trans (XXXIV).

C'est Plattner (2) qui le premier obtint le bicyclo- [5.4.0] undécane, par hydrogénation du benzo-1,2 cycloheptène-1 (XXIII) en présence de nickel Raney à 185°.

Plus tard, Ginsburg (12) synthétisa le trans-bicyclo- [5.4.0] undécane à partir d'un composé saturé stériquement pur ; la trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-2 (LVI) obtenue par épimérisation de la cétone isomère cis (LV).



Ginsburg compara, le carbure trans, au bicyclo- [5.4.0] undécane obtenu par Plattner et attribua à ce dernier la structure cis.

Si on peut admettre que l'hydrogénation du benzo-1,2 cycloheptène-1 conduit à un pourcentage prépondérant de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, on ne peut cependant pas conclure " a priori " à sa formation exclusive.

Nous avons donc repris l'étude de cette hydrogénation afin de déterminer si cette méthode était effectivement susceptible de conduire au cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, dépourvu de toute trace de son isomère trans.

Après avoir constaté que ce mode de préparation fournissait en réalité un mélange des deux carbures isomères, nous avons utilisé avec succès une synthèse qui procède à partir du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis.

Nous examinerons donc successivement :

1°) L'hydrogénation du benzo-1,2 cycloheptène-1.

2°) La synthèse du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

1°) Hydrogénation du benzo-1,2 cycloheptène-1.

Le benzo-1,2 cycloheptène-1 (XXIII) fut soumis à une hydrogénation catalytique en présence de nickel Raney à diverses conditions de température et de pression. Les proportions de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanes (XXXIII) et (XXXIV) furent déterminées par chromatographie en phase gazeuse.

Nous avons constaté, dans toutes nos expériences, la formation simultanée des deux carbures isomères, le cis-bicyclo- [5.4.0] undécane apparaissant toutefois en quantité prépondérante. Nous avons remarqué, en outre, que l'apparition de l'isomère trans était favorisée par une élévation de la température d'hydrogénation, tandis que l'augmentation de pression ne semblait pas avoir d'influence marquée.

Les pourcentages de carbures cis et trans obtenus, sont résumés dans le tableau ci-dessous.

température	pression	carbure cis	carbure trans
110°	120 atm.	78 %	22 %
150°	120 atm.	72 %	28 %
150°	150 atm.	72 %	28 %
190°	150 atm.	64 %	36 %

Dans des conditions d'hydrogénation suffisamment puissantes (190°/150 atmosphères) et voisines de celles qu'avait utilisé Plattner,

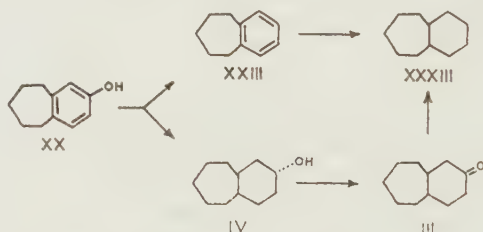
la formation de carbure trans est relativement importante, puisqu'elle atteint 36 %.

En opérant dans des conditions plus douces (125°/120 atmosphères), mais proches des conditions minima d'hydrogénation du carbure aromatique (XXIII), il apparaît encore 22 % de carbure trans.

En conclusion, l'hydrogénation catalytique du benzo-1,2 cycloheptène-1 en présence de nickel Raney, ne permet pas d'atteindre le cis-bicyclo- [5.4.0] undécane à l'état de pureté.

2°) Synthèse du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

Nous avons remarqué fortuitement, qu'au cours de l'hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 (XX) en présence du RuO_2 , apparaissait une certaine quantité de bicyclo- [5.4.0] undécane (XXXIII), par suite de l'hydrogénolyse du pénol (XX) suivie d'une saturation du noyau aromatique. Nous avons constaté également que le carbure ainsi formé, correspondait presque exclusivement au cis-bicyclo- [5.4.0] undécane. Il subsiste cependant 3 à 4 % d'isomère trans.



Il paraissait illusoire, par ailleurs, de tenter d'atteindre le carbure cis par réduction directe de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécانون-9 (III), issue de l'oxydation du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 (IV), puisque à tous les stades, les composés intermédiaires renfermeraient 3 à 4 % de leurs isomères trans.

Nous avons résolu les difficultés de cette synthèse, en hydrogénant la cis-bicyclo- [5.4.0] undécانون-9 (III) par l'hydrure double d'aluminium et de lithium. La grande richesse en cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis (IV) du produit de réduction, permet en effet d'isoler cet alcool solide et de le priver de tout isomère par cristallisation fractionnée. La déshydratation du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis (IV) nous a donné un mélange de carbures éthyléniques cis-bicyclo- [5.4.0] undécène Δ^{-8} et Δ^{-9} (XXXII). Ce mélange soumis à une hydrogénation catalytique conduit alors au cis-bicyclo- [5.4.0] undécane stériquement pur ($n_D^{20} = 1,4862$).

Nous avons étudié par spectrométrie infrarouge chaque étape de synthèse, vérifiant ainsi que la déshydratation de l'alcool et l'hydrogénation des carbures éthyléniques avaient été totales.

La pureté stérique du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane fut également démontrée par une analyse chromatographique en phase gazeuse.

En conclusion, nous avons mis au point une méthode de synthèse permettant d'atteindre le cis-bicyclo- [5.4.0] undécane ($n_D^{20} = 1,4862$) à l'état de pureté. Son isomère, le trans-bicyclo- [5.4.0] undécane préparé par Ginsburg, présente un indice de réfraction ($n_D^{20} = 1,4816$) de valeur moins élevée, ce qui vérifie la règle de Skita-Von Auwers. Enfin, le bicyclo- [5.4.0] undécane ($n_D^{20} = 1,4845$), préparé par Plattner, correspond bien à un mélange des deux isomères cis et trans.

*
**

— CONCLUSION —

Nous avons obtenu à l'état de pureté chaque amine alcool et acide 9-substitués du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

La configuration des stéréoisomères a été établie en reliant stériquement chaque alcool et chaque amine à l'acide de même configuration.

Nous avons enfin établi pour chacun de ces dérivés une méthode d'identification, permettant de les distinguer d'une manière sûre, ou même d'évaluer leur pourcentage respectif lorsqu'ils se trouvent à l'état de mélange.

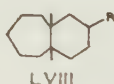
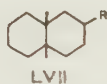
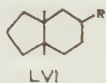
Le tableau II rappelle l'ensemble de ces recherches, et met en évidence les filiations entre les différents stéréoisomères.

TROISIEME PARTIE

INTERPRETATION DE L'ORIENTATION STERIQUE DE REACTIONS EN ANALYSE CONFORMATIONNELLE

La connaissance de la configuration des alcools, amines et acides épimères, dans lesquels le groupement fonctionnel occupe la position 9 de l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, nous permet à présent de définir l'orientation stérique de réactions d'addition ou de substitution intéressant cette position.

Les résultats acquis dans cette série (LVIII) seront comparés à ceux



qui sont mentionnés par Hückel (38) et Dauben (18, 19) en série cis-perhyrindanique-5 (LVI) et cis-décalinique-2 (LVII).

I. REACTIONS D'ADDITION

Les réactions d'addition étudiées font apparaître sur la molécule initiale, des centres d'asymétrie supplémentaires.

Ces réactions sont donc susceptibles de conduire à plusieurs stéréoisomères d'un même dérivé et permettent alors d'évaluer la gêne stérique qu'entraîne le cycloheptane sur le cycle hexanique fonctionnel.

Nous étudierons successivement l'hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9, puis celle de son oxime.

1° - HYDROGENATION DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9.

L'hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 conduit, à priori, au mélange des deux alcools stéréoisomères cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 cis et trans.

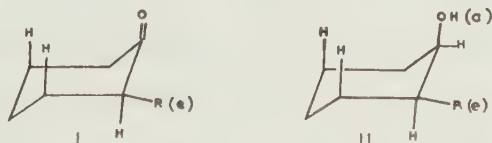
On sait, toutefois, que l'obtention préférentielle d'un épimère dépend en général de l'agent réducteur utilisé. Nous rappelons, à ce propos, l'ensemble des résultats qui ont été fournis jusqu'à ce jour, dans le cas de réductions de cétones de structure monocyclique ou bicyclique.

En 1920, von Auwers (45) et Skita (46) énoncèrent une règle, qui porte d'ailleurs leur nom, selon laquelle la réduction d'une cyclohexanone α -substituée fournit l'isomère cis en milieu acide et l'isomère trans en milieu alcalin. Ainsi l'hydrogénation par le platine d'Adams de la méthyl-2 cyclohexanone, étudiée par Skita et Faust (22) donne, en milieu acétique, 75 % d'isomères cis, et, en milieu basique, préférentiellement l'isomère trans. Cornubert et son Ecole ont confirmé largement cette stéréospécificité de l'hydrogénation catalytique des alcoylcyclohexanones par un ensemble de travaux exposés dans plusieurs Mémoires (23 à 33), que nous ne saurions résumer ici.

Actuellement, la règle de Skita-von Auwers a été généralisée et a reçu un énoncé plus moderne, grâce à l'analyse conformationnelle. Dans leur ouvrage intitulé « Principes de synthèse organique », Mathieu et Allais (36) résument ces faits de la manière suivante :

« Dans le cas des cyclanones, les groupes présents peuvent agir sur la conformation du cycle et de ce fait, sur le sens de l'attaque :

Si on considère les α -alkyl-cyclohexanones, le radical alkyle se plaçant en position équatoriale impose à la molécule une conformation du type (I).



L'hydrogénation catalytique s'effectue par le côté le moins encombré, et fournit ainsi un dérivé cis (II). A la vérité, ces formes cis ont tendance à s'isomériser surtout en milieu alcalin, l'hydroxyle mi-

grant de la position axiale à la position équatoriale plus stable. Cette propriété rend compte de la règle de Skita-von Auwers, selon laquelle la réduction des cyclanones substituées fournit l'isomère *cis* en milieu acide et l'isomère *trans* en milieu alcalin ».

La réduction des cyclanones par l'hydrure double d'aluminium et de lithium, conduit généralement à un mélange d'alcools épimères. Il en est ainsi, par exemple, de la méthyl-2 cyclohexanone, qui est réduite en un mélange de méthyl-2 cyclohexanols contenant 82 % d'isomère *trans* stable (34).

Cette réaction a été étudiée par de nombreux auteurs, Dauben, Fonken et Noyce (34), en ont tiré la conclusion suivante : l'attaque du réactif se fait préférentiellement par le côté le moins encombré, et par suite, l'isomère *cis* doit se former ; ces auteurs appellent ce processus « steric approach control ». Mais il faut tenir compte de la stabilité relative des isomères, si bien que l'alcool *trans* prend naissance après une isomérisation, ce que les auteurs précités nomment : « product development control ».

Enfin, l'hydrogénation chimique par le sodium en milieu alcoolique ou le sodium dans l'éther humide engendre en général l'alcool thermodynamiquement stable (23 à 33, 35, 36), c'est-à-dire le *trans* pour une molécule α -substituée. Dans le cas de la méthyl-2 cyclohexanone, ce mode d'hydrogénation est encore plus stéréospécifique que l'hydrogénation catalytique, puisque la réduction de cette cétone fournit moins de 1 % de méthyl-2 cyclohexanol *cis*.

Cette étude d'orientation stérique a été reprise en série bicyclique par Hückel et Doll (37) et Hückel et Stelzer (38) à propos de l'hydrogénation de la *cis*-perhydrindanone-5 et de la *cis*-décalone-2.

L'ensemble des résultats est résumé dans les tableaux suivants :

Hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine

Cétone hydrogénée	Configuration des alcools obtenus		
		<i>cis-cis</i>	<i>cis-trans</i>
Cis-décalone-2	Décalol-2	80 %	20 %
Cis-perhydrindanone-5	Perhydrindanol-5	100 %	—

Hydrogénation par le sodium en milieu alcoolique

Cétone hydrogénée	Configuration des alcools obtenus		
		cis-cis	cis-trans
Cis-décalone-2	Décalol-2	60 %	40 %
Cis-perhydrindanone-5	Perhydrindanol-5	20 %	80 %

On remarquera que la plupart de ces hydrogénations conduisent à un mélange d'alcools épimères.

De cette bibliographie, nous retiendrons simplement les deux faits suivants. L'hydrogénation catalytique en milieu acide fournit préférentiellement l'isomère cis. L'apparition d'isomère trans au cours de la réduction par le sodium en milieu alcoolique ou l'hydrure double d'aluminium lithium, est favorisée par le milieu basique qui peut entraîner une épimérisation des alcools formés.

Nous avons appliqué à la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 ces trois méthodes d'hydrogénation et nous avons étudié la stéricité des alcools formés par l'intermédiaire de leurs phényluréthannes. Ces dérivés furent soumis à des cristallisations fractionnées, et à une analyse par spectrométrie infrarouge, en vue de déceler de faibles traces de l'un des stéréoisomères.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

a) Hydrogénation par l'hydrure double d'aluminium et de lithium.

Cette réduction transforme la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 en cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis $F = 63^\circ$, et de phényluréthane $F = 110^\circ$

Rappelons que cette synthèse est celle que nous avons décrite dans la deuxième partie, et qui permet d'obtenir l'alcool de configuration cis-cis à l'état de pureté.

b) Hydrogénation en présence d'oxyde de platine.

Cette méthode d'hydrogénation fournit un alcool liquide, ne cristallisant que très lentement, qui fut identifié au cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis par l'intermédiaire de son phényluréthane $F = 110^\circ$. Il est toutefois probable que cet alcool de configuration cis-cis qui pré-

domine largement, soit souillé d'un faible pourcentage de son isomère cis-trans. Celui-ci n'a pu être cependant mis en évidence, ni par cristallisation fractionnée, ni par spectrométrie infrarouge du phénylurétanne préparé à partir de l'alcool brut.

c) Hydrogénation par le sodium en milieu alcoolique.

La cétone engendre comme précédemment le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis. L'alcool brut ne cristallise que très lentement, ce qui laisse supposer qu'il contient de faibles quantités d'isomère cis-trans.

Nous avons donc appliqué à la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 différents modes d'hydrogénation, susceptibles d'orienter la réaction vers la formation privilégiée de l'un ou l'autre des cis-bicyclo- [5.4.0] undécanols-9 stéréoisomères. Aucune de ces méthodes n'a cependant fourni une quantité isolable d'alcool trans, contrairement à ce qui est observé au cours de l'hydrogénation de la cis-perhydrindanone-5 ou de la cis-décalone-2. Ces cétones bicycliques, de configuration cis, et de structure proche de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9, conduisent en effet comme nous l'avons indiqué, à des mélanges d'alcools dont le pourcentage relatif des stéréoisomères varie en fonction de l'agent réducteur utilisé.

Cette différence essentielle dans l'orientation stérique de réactions d'hydrogénation nous permet de tirer les conclusions suivantes à propos de la conformation spatiale de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 ou de l'alcool qui en dérive :

a) La gêne stérique que le cycloheptane entraîne sur l'une des faces du cycle hexanique est effective. Elle oriente ainsi l'hydrogénation de la cétone sur le côté le moins encombré de la molécule (tableau VI, fig. 1). Ce processus que Dauben, Fonken et Noyce (34) nomment « steric approach control », conduit de ce fait à l'alcool de configuration cis-cis ou cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis (tableau VI, fig. 2).

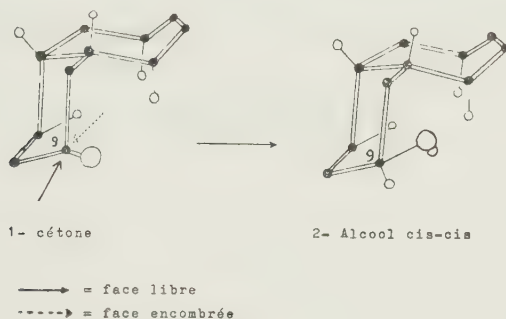
b) Le cycloheptane ne provoque pas, au voisinage de la position 9 du cyclohexane, un encombrement stérique très important. L'alcool de configuration cis-cis qui prend naissance au cours de l'hydrogénation est alors suffisamment stable pour résister à une épimérisation partielle en isomère de configuration cis-trans. Ainsi, la stéréomutation que Dauben, Fonken et Noyce (34) nomment « product development control », ne modifie pas la stéricité de l'alcool cis-cis obtenu.

c) Enfin, la comparaison de l'orientation stérique des réactions d'hydrogénation de cétones homologues : cis-perhydrindanone-5, cis-

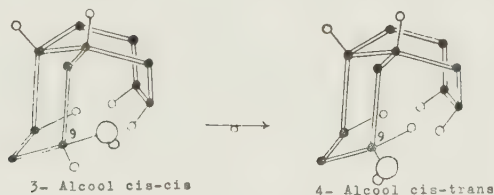
décalone-2, et cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9, permet d'exclure pour cette dernière une conformation bateau du cycle heptanique.

T A B L E A U V I

Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9



Effet stérique de la conformation bateau du cycloheptane



Légende :



En effet, dans le cas des cétones bicycliques : cis-perhydrindanone-5 et cis-décalone-2, le cycle pentanique ou hexanique accolé au cyclohexane fonctionnel, provoque au niveau des carbones substitués C₅ ou C₂, un encombrement stérique suffisant, pour favoriser une stéréomutation de l'alcool cis-cis en isomère cis-trans. Une conformation bateau du cycle heptagonal en série cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, (tableau VI, fig. 3), entraînerait au niveau de la position 9, une gêne stérique bien supérieure à celle que nous venons de mentionner ci-dessus. Cet encombrement provoquerait alors l'apparition d'une quantité

notable d'alcool cis-trans (fig. 4), aux dépens de son stéréoisomère cis-cis de moindre stabilité thermodynamique.

*
**

Il faut donc admettre une conformation chaise du cycloheptane, qui est seule compatible avec la formation pratiquement exclusive d'alcool cis-cis au cours de différentes hydrogénations de la cis-bicyclo-[5.4.0] undécanone-9.

L'étude analogue que nous avons menée au sujet de l'oxime de la cis-bicyclo-[5.4.0] undécanone-9 confirme d'ailleurs l'ensemble de ces conclusions.

2° - HYDROGENATION DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOXIME-9.

La cis-bicyclo-[5.4.0] undécanoxime-9 présente une très grande analogie de structure avec la cétone dont elle dérive. Elles possèdent toutes deux une double liaison exocyclique, dont la saturation peut conduire à deux dérivés stéréoisomères. Nous venons de voir que l'hydrogénation de la cétone n'engendre qu'un seul alcool stéréoisomère, celui de configuration cis-cis ; il était donc intéressant d'étudier la réduction de l'oxime, afin de déterminer si la même orientation stérique se produirait ou si au contraire, nous constaterions la formation des deux amines stéréoisomères : les amino-9 cis-bicyclo-[5.4.0] undécanes cis et trans.

Il n'est pas possible de connaître, à priori, le comportement de l'oxime en se basant sur les résultats obtenus au cours de l'étude d'orientation stérique de la réduction de la cétone.

Rappelons à ce propos, les résultats contradictoires qu'obtiennent Hückel (38) et Dauben (18, 19), au sujet de la configuration des amino-5 cis-perhydrindanes et des amino-2 cis-décalines.

Pour Hückel, une cétone ou son oxime, soumise aux mêmes agents réducteurs conduit à la formation privilégiée d'un stéréoisomère de même configuration. C'est ainsi par exemple, que cet auteur attribue la même configuration cis-cis au décalol-2 $F = 105^\circ$ et à l'amino-2 décaline (dérivé benzoylé $F = 204^\circ$). Ces deux composés apparaissent en effet, dans le pourcentage analogue de 60 % au cours de l'hydrogénation par le sodium en milieu alcoolique, de la cis-décalone-2 ou de son oxime.

Dauben et Hoerger (19) se basent au contraire sur des réactions stéréospécifiques. Ils relient ainsi par l'intermédiaire de l'acide, l'alcool à l'amine de même configuration, comme nous avons nous-même procédé en série *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécannique-9. Cette méthode conduit alors les auteurs précités, et contrairement aux interprétations de Hückel, à attribuer la configuration *cis-cis* au décalol-2 $F = 105^\circ$ et la configuration inverse : *cis-trans* à l'amino-2 décaline (dérivé benzoylé $F = 204^\circ$).

On retrouve d'ailleurs en série *cis*-perhydrindanique-5 (38, 18) les mêmes résultats contradictoires à propos de la configuration des amines et des alcools correspondants.

L'étude de la stéricité des amines obtenues par différents modes d'hydrogénation de la *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécanoxime-9 présente donc un double intérêt.

Elle permet de comparer la méthode utilisée par Dauben, qui se base sur des réactions stéréospécifiques pour relier l'amine à l'alcool de même configuration, et celle qui conduit Hückel à des résultats opposés en se référant à l'orientation stérique des réductions de la cétone ou de son oxime.

Cette étude permet en outre d'évaluer la gêne stérique qu'entraîne le cycloheptane sur la position 9 de l'anneau cyclohexanique.

Nous avons donc soumis la *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécanoxime-9 à une hydrogénation catalytique en présence d'oxyde de platine et une hydrogénation chimique à l'aide du sodium en milieu alcoolique.

La stéricité des amines formées a été déterminée par l'intermédiaire de leurs dérivés benzoylés. Les dérivés furent soumis, d'une part, à des cristallisations fractionnées, et d'autre part, à une analyse par spectrométrie infrarouge, afin de déceler de faibles traces de l'un des stéréoisomères.

Les deux méthodes d'hydrogénation précédentes ne nous ont fourni que l'amino-9 *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécane *cis* de dérivé benzoylé $F = 169^\circ$.

Ainsi, l'orientation stérique de la réduction de la *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécanoxime-9, est indépendante du mode d'hydrogénation utilisé, et n'engendre que l'amine de configuration *cis-cis*.

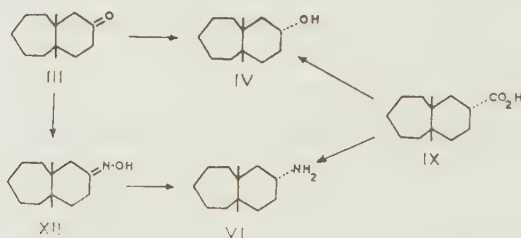
Cette étude nous permet de tirer les conclusions suivantes :

a) L'apparition d'une seule amine épimère de configuration *cis-cis* au cours de l'hydrogénation de l'oxime, confirme, en série *cis*-bicyclo- [5.4.0] undécannique-9, la conformation chaise du cycloheptane que nous lui avons précédemment attribuée.

Une conformation bateau du cycloheptane entraînerait en effet, sur l'une des faces du cyclohexane qui lui est accolé, un encombrement stérique très important. Cette gêne favoriserait alors au cours d'une réaction d'épimérisation, l'apparition de stéréoisomères cis-trans aux dépens de son épimère cis-cis, de moindre stabilité thermodynamique.

b) Contrairement à ce qui est observé en série cis-décalinique-2 ou cis-perhydrindanique-5, les réactions stéréospécifiques utilisées pour relier chaque alcool à l'amine de même configuration, et l'étude de l'orientation stérique de la réduction de la cétone (III) ou de son oxime (XII) conduisent aux mêmes conclusions : le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 (IV) F = 63° (phényluréthane F = 110°) et l'oxime (XII) conduisent aux mêmes conclusions : le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 (IV) F = 63° (phényluréthane F = 110°) et l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane (VI) (dérivé benzoylé F = 169°) présentent la même configuration cis-cis.

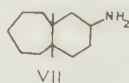
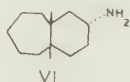
Nous rappelons ci-dessous l'ensemble de ces corrélations structurales :



II. REACTIONS DE SUBSTITUTION

Nous venons de constater, grâce à l'étude de quelques réactions d'addition, en série cis-bicyclo- [5.4.0] undécanique-9, que le cycloheptane entraîne sur l'anneau cyclohexanique fonctionnel, une gêne stérique qui ne peut être interprétée que par une conformation chaise du cycloheptane. Toutefois l'influence de ce cycle sur son voisin cyclohexanique ne se limite pas au seul effet d'encombrement stérique.

Il faut tenir compte également d'un effet conformationnel que nous allons préciser par l'étude de la désamination nitreuse des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes cis et trans (VI, VII).



L'orientation stérique de cette réaction de substitution est en effet étroitement liée à la situation axiale ou équatoriale de la fonction -NH₂.

Elle permet de définir la disposition spatiale du groupement aminé de chaque stéréoisomère et rend compte ainsi de la conformation du cyclohexane dans l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique.

La désamination nitreuse étant un phénomène complexe, il nous paraît utile, pour l'interprétation des résultats obtenus, d'exposer dans ses grandes lignes les possibilités de cette réaction en série cyclanique.

1° - DESAMINATION DES AMINES CYCLANIQUES.

Sous l'action de l'acide nitreux, une amine peut conduire à divers composés : alcools de même squelette hydrocarboné, alcools provenant de transposition et hydrocarbures éthyléniques.

Les amines, dont le groupement $-NH_2$ est porté par un carbone secondaire, type auquel appartiennent les amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes, se réarrangent rarement (39), on connaît cependant quelques cas de transposition (40, 41).

Par ailleurs, la disposition spatiale du groupement aminé a une influence fondamentale sur la stéricité de l'alcool formé.

En série cyclohexanique, de nombreux travaux ont été effectués à ce sujet, et en particulier, sur les méthylcyclohexylamines par Cornubert et son Ecole (29, 42, 43). Mlle Claudon (31) a montré, par exemple, que la **trans**-méthyl-4 cyclohexylamine conduit par désamination nitreuse, à l'alcool de même configuration : le **trans**-méthyl-4 cyclohexanol, tandis que la **cis**-méthyl-4 cyclohexylamine engendre, à côté d'une faible quantité de carbure éthylénique, un mélange de **cis** et **trans**-méthyl-4 cyclohexanols, renfermant au minimum 30 % d'alcool isomère **cis**.

Le comportement différent des **cis**- et **trans**-méthyl-4 cyclohexylamines se retrouve d'ailleurs d'une manière assez générale au cours de la désamination nitreuse de la plupart des amines cycliques épimères (48, 54).

Rappelons enfin que dans le cas d'amines stéréoisomères bicycliques telles que les amino-5 cis-perhydrindanes ou les amino-2 cis-décalines, la désamination nitreuse conduit à des résultats analogues.

L'ensemble de ces faits permet alors à différents auteurs, tels que Mills (47) et Bose (48) de dégager les conclusions suivantes :

— Lorsque le groupement aminé est en position équatoriale, le produit principal de la réaction de désamination est l'alcool à hydroxyle équatorial : la réaction s'effectue sans inversion de Walden.

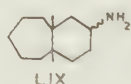
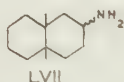
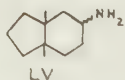
— Quand le radical NH_2 présente une position axiale, cette même réaction conduit à un mélange des deux alcools épimères (inversion de Walden), et fournit une quantité importante de cyclènes.

Si la présence d'un « vrai carbonium », tel qu'on le considère habituellement en série acyclique, permet d'interpréter la formation de cyclènes par réaction d'élimination et celle d'alcool par réaction de substitution mono-moléculaire (SN_1), cet ion intermédiaire ne rend pas compte en série cyclanique du comportement différent de chaque épimère au cours de la désamination.

Selon Dauben (53) l'orientation de la réaction est déterminée par l'ion diazonium solvaté qui, suivant sa disposition spatiale, évolue d'une manière différente. Cette interprétation rend compte de la rétention de structure, au cours de la désamination, des amines équatoriales et d'une inversion partielle des amines axiales.

2° - DESAMINATION DES AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANES.

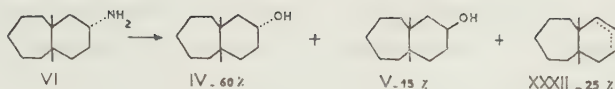
L'étude de la désamination des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes (LIX), n'avait de valeur qu'à la condition d'opérer avec des amines stériquement pures. Aussi avons-nous préparé chaque isomère à partir de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 de même structure. En outre, nos expériences ont été conduites de manière identique, afin de pouvoir comparer ces amines entre elles et aux amines bicycliques amino-5 cis-perhydrindanes (LV) et amino-2 cis-décalines (LVII).



L'identification des alcools formés était enfin possible, puisque nous avons, en échantillon de référence, les deux phényluréthannes $F = 110^\circ$ et $F = 146^\circ$ des cis-bicyclo- [5.4.0] undécaneols-9 cis et trans, que l'on peut aisément différencier par leurs spectres infrarouges.

a) Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis.

L'étude, par spectrométrie infrarouge, du produit brut de désamination nitreuse de l'amine cis (VI) nous a permis de mettre en évidence d'une façon certaine, la formation de cis-bicyclo- [5.4.0] undécènes (XXXII) ($\nu = \text{C-H} : 3021\text{cm}^{-1}$; $\delta = \text{C-H} : 720\text{cm}^{-1}$) et de cis-bicyclo- [5.4.0] undécaneols-9 (IV, V) ($\nu \text{ O-H associé} : 3226\text{cm}^{-1}$; $\nu \text{ C-O} : 1087\text{cm}^{-1}$). Carbures et alcools furent séparés par distillation fractionnée et les pourcentages évalués respectivement à 25 et 75 %.



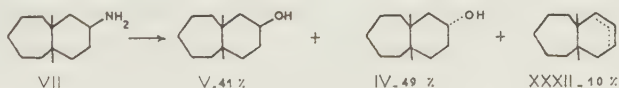
La stéricité des alcools formés fut étudiée par l'intermédiaire de leurs phényluréthannes : le spectre infrarouge du phényluréthane brut préparé à partir de l'alcool précédent, se révéla identique à celui d'un mélange étalon renfermant 20 % de phényluréthane F = 146° et 80 % de phényluréthane F = 110°.

En conclusion : la désamination nitreuse de l'amino-9 *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécane *cis* conduit d'une part à 25 % de carbure éthylénique, et d'autre part à 60 % de *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécanol-9 *cis* (IV) et 15 % d'alcool isomère *trans* (V).

La rétention de configuration, bien que préférentielle, n'est donc pas totale.

b) Amino-9 *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécane *trans*.

Nous avons étudié d'une manière identique la désamination nitreuse effectuée sur l'amine *trans* (VII). On constate que cette réaction conduit d'une part à 10 % de *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécènes (XXXII), et d'autre part à 49 % de *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécanol-9 *cis* (IV) et 41 % d'alcool isomère *trans* (V).



Ainsi, la désamination nitreuse de l'amino-9 *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécane *trans* donne lieu à une inversion de Walden supérieure à celle que l'on constate dans le cas de son isomère *cis*.

*
**

En conclusion, **chaque** amino-9 *cis*-bicyclo-[5.4.0] undécane, fournit, par désamination nitreuse un **mélange** d'alcools stéréoisomères.

Ces deux amines se différencient toutefois, au cours de cette réaction, par le taux d'inversion qui est plus important pour l'amine *cis-trans* que pour son épimère *cis-cis*.

Ces résultats sont donc différents de ceux que l'on observe à propos des amino-5 *cis*-perhydrindanes et des amino-2 *cis*-décàlines (53) dont un seul épimère, l'amine de configuration *cis-trans*, fournit un mélange d'alcools renfermant un pourcentage prédominant d'alcool *cis-trans* (tableau X).

L'étude conformationnelle de ces amines bicycliques permet cependant d'interpréter leur comportement différent au cours de la réaction de désamination.

3° - INTERPRETATION DE L'ORIENTATION STERIQUE DE LA REACTION DE DESAMINATION.

Nous rappelons tout d'abord l'étude stérique qui permet à Dauben (53) d'interpréter la conformation « équatoriale privilégiée » de l' amino-5 perhydrindane et de l' amino-2 décaline de configuration cis-cis et la conformation « axiale-équatoriale » de leurs épimères de configuration cis-trans.

L'effet d'interaction stérique qui, comme nous le montrerons, détermine la conformation équatoriale privilégiée des épimères cis-cis, sera ensuite comparé à celui qui intervient à propos des amino-9 cis-bicyclo[5.4.0] undécane.

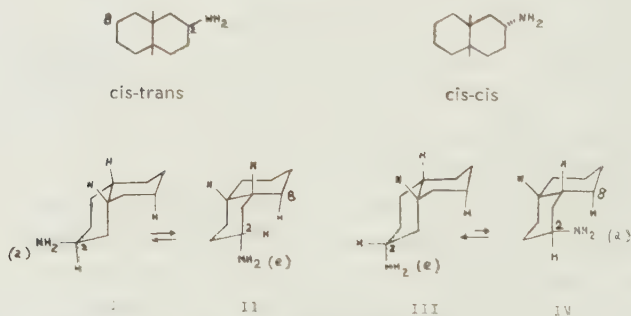
a) Rappel de conformation des amino-5 cis-perhydrindanes et des amino-2 cis-décalines.

Il existe, pour chaque amino-2 cis-décaline, deux conformations chaise-chaise possibles, dont l'une dérive de l'autre par transformation de toute liaison équatoriale en liaison axiale et réciproquement :

L'amine de configuration cis-trans peut se présenter ainsi, sous les conformations I et II, et son épimère de configuration cis-cis sous les conformations III et IV (tableau VII).

T A B L E A U V I I

Conformations des amino-2 cis-décalines *



* Selon W.G. Dauben, R.C. Tweit et C. Mannerkantz (53).

Il apparaît cependant, pour l'une des conformations (IV) de l'amine cis-cis, une interaction stérique entre le groupement -NH_2 axial et l'atome d'hydrogène axial du carbone C_8 , qui n'existe pas dans la conformation III de ce même isomère, ni dans les conformations I et II de l'amine épimère cis-trans.

De ce fait, la proportion relative de molécules de conformation I et de conformation II ne dépend, pour l'amine cis-trans, que de la différence d'énergie entre une situation axiale ou équatoriale du groupement -NH_2 . Pour l'amine épimère cis-cis au contraire, il faut tenir compte de l'interaction stérique qui apparaît dans la conformation IV, ce qui augmente considérablement le nombre de molécules présentant la conformation III, par rapport à celles de conformation IV.

L'ensemble de ces données permet ainsi d'attribuer une conformation « équatoriale privilégiée » à l'amino-2 décaline de configuration cis-cis et une conformation axiale-équatoriale à l'amine épimère cis-trans.

Cet effet stérique existe d'une manière identique en série cis-perhydrindanique-5 et détermine, pour la même raison, une conformation équatoriale privilégiée de l'amine cis-cis.

Rappelons enfin que la distance séparant le groupement -NH_2 de l'atome d'hydrogène axial avec lequel il interfère, présente en première approximation, une valeur identique en série cis-décalinique-2 et cis-perhydrindanique-5. Cette similitude permet de déduire dans les deux cas, des effets d'interactions stériques analogues.

Conclusion. — Cette étude conformationnelle rend compte selon Dauben (53) du comportement différent de chaque amine épimère au cours de la désamination nitreuse des amino-2 cis-décalines et des amino-5 cis-perhydrindanes.

Les épimères cis-cis, de caractère « équatorial privilégié », conduisent exclusivement à l'alcool de même configuration.

Les épimères cis-trans, de configuration axiale-équatoriale, fournissent au contraire un mélange d'alcools, renfermant toutefois, un pourcentage prédominant d'alcool cis-trans.

L'interaction stérique, qui détermine l'orientation de désamination, devrait donc présenter un caractère moins marqué, en série cis-bicyclo-[5.4.0] undécannique. Chaque amine épimère de cette série conduit en effet, au cours de cette réaction, à un mélange d'alcools, ce qui exclue une conformation équatoriale privilégiée de l'épimère cis-cis compa-

nable à celle que l'on rencontre en série cis-décalinique-2 ou cis-perhydrindanique-5.

Nous avons confirmé cette hypothèse par l'étude conformationnelle suivante :

b) Conformation des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes.

Dans l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécanique, le cycle hexanique se présentera sous sa conformation privilégiée chaise, que l'on observe d'ailleurs pour des composés de structure bicyclique analogue : cis-décaline et cis-perhydrindane.

L'anneau cycloheptanique prend également la conformation chaise, comme nous l'avons confirmé par l'étude de la stéricité des réactions d'addition. Toutefois, cette étude ne permettant pas de retenir l'une des deux conformations possibles chaise ou twist-chaise (tableau I ; fig. 2, 3), nous envisagerons successivement l'une et l'autre de ces hypothèses.

1. Conformation chaise du cycloheptane.

Le cyclohexane et le cycloheptane s'unissent sans qu'il apparaisse de tensions particulières, et il existe alors pour chaque stéréoisomère deux conformations possibles (tableau VIII, fig. 1).

L' amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans peut se présenter ainsi sous les conformations I et II et son épimère cis-cis sous les conformations III et IV.

T A B L E A U V I I I

Fig. 1 Conformations des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes

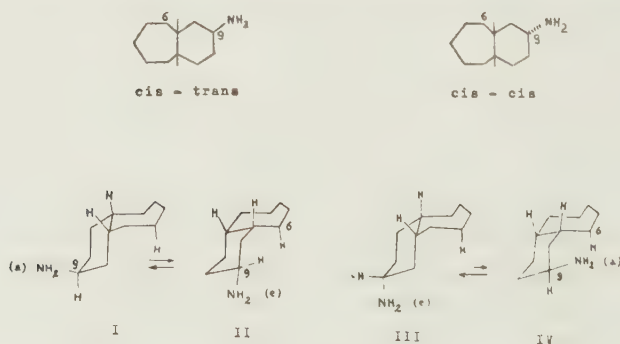
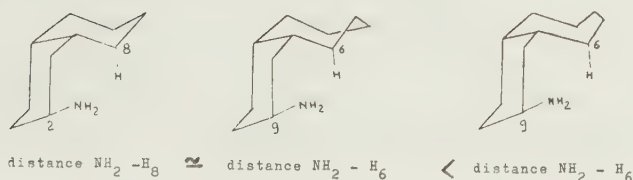


Fig. 2 Interaction stérique comparée



L'effet stérique qui détermine, en série cis-décalinique-2 ou cis-perhydrindanique-5, une conformation équatoriale privilégiée de l'amine épimère cis-cis, apparaît d'une manière analogue en série cis-bicyclo-[5.4.0] undécannique-9 :

L'interaction entre l'atome d'hydrogène axial H_6 et la fonction $-\text{NH}_2$ entraîne, en raison de la moindre stabilité thermodynamique de la conformation IV, un caractère équatorial plus marqué de l'amine cis-cis que son épimère cis-trans.

Il est toutefois nécessaire de comparer la distance qui sépare les groupements qui interfèrent, pour évaluer l'effet d'encombrement qui se manifeste dans les trois séries bicycliques homologues. On constate alors, en se référant aux modèles moléculaires de Dreiding, que cette distance pratiquement identique pour l'amino-5 cis-perhydrindane cis et l'amino-2 cis-décaline cis, présente par contre une valeur supérieure pour l'amino-9 cis-bicyclo-[5.4.0] undécane-9 cis (tableau VIII, fig. 2).

L'interaction stérique qui se manifeste en série cis-bicyclo-[5.4.0] undécannique-9 doit ainsi être inférieure à celle qui apparaît dans les séries bicycliques homologues.

2. Conformation twist-chaise du cycloheptane.

Une étude analogue pour une conformation twist-chaise du cycloheptane, montre que l'interaction stérique est pratiquement identique dans les trois séries bicycliques (tableau VIII, fig. 2).

Il apparaît, en effet, que la distance qui sépare l'atome d'hydrogène axial H_6 du groupement aminé sur lequel il interfère est très peu différente de celle qui sépare ces mêmes groupements en série cis-décalinique-2 ou cis-perhydrindanique-5.

La conformation twist-chaise tend à rapprocher en outre, les atomes d'hydrogène axiaux H_3 et H_{11} et augmente ainsi l'effet d'interaction entre le cycloheptane et le cycle hexanique qui lui est accolé (tableau IX, fig. 2).

Conclusion :

Dans le cas du cycloheptane dépourvu de toute contrainte, la répulsion des atomes d'hydrogène axiaux et équatoriaux, de la base de la chaise (C_4-C_5), détermine une conformation twist-chaise privilégiée de ce cycle aux dépens d'une conformation chaise (tableau IX, fig. 1).

Dans l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, la conformation twist-chaise du cycloheptane ne se trouve plus favorisée au même degré. Nous avons montré en effet que, pour une telle conformation du cycloheptane, l'encombrement stérique entre ce cycle et le cyclohexane qui lui est accolé, est maximum.

Il faut donc admettre, dans la conformation moyenne de l'édifice cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, une participation effective du cycloheptane sous ses deux conformations chaise et twist-chaise, avec toutefois un pourcentage prédominant de cette dernière (tableaux IX, fig. 2).

T A B L E A U I X

Fig. 1 Conformations du cycloheptane



Fig. 2 Conformations du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane



Cette remarque conformationnelle nous permet alors de définir la conformation des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes.

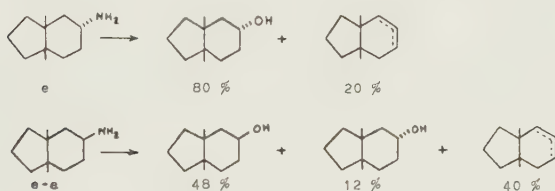
Le caractère équatorial privilégié de l'amino-2 cis-décaline cis ou de l'amino-5 cis-perhyrindane cis est, selon Dauben (53), une conséquence directe de l'interaction stérique qui se manifeste pour une conformation axiale de ces amines.

La gêne stérique qui apparaît d'une manière analogue en série cis-bicyclo- [5.4.0] undécannique, pour une conformation twist-chaise

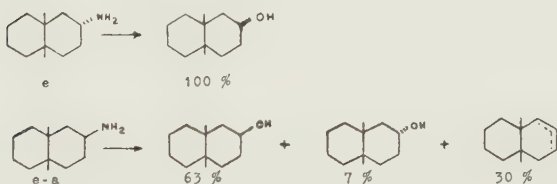
TABLEAU X

Désaminations nitreuses

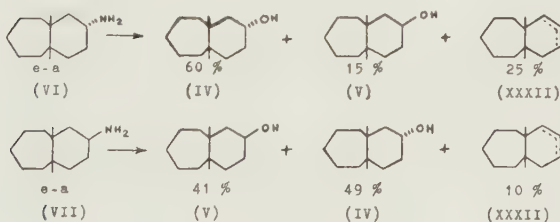
1- Amino-5 cis-perhydrindanes (18)



2- Amino-2 cis-décalines (53)



3- Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécanes (*)



Légende :

e : équatorial

e-a : équatorial - axial

(*) notre travail

du cycloheptane, doit déterminer pour des raisons identiques, ce même caractère équatorial de l'amine cis-cis.

Par contre, une conformation chaise du cycloheptane, en raison du moindre encombrement stérique qu'elle entraîne, permet d'envisager le double caractère axial et équatorial de l'amine cis-cis.

La participation des deux formes limites, chaise et twist-chaise, dans la conformation moyenne du cycloheptane accolé au cyclohexane, permet alors d'attribuer un caractère équatorial prédominant et un caractère axial secondaire à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis. Cette amine présente donc une conformation différente de ses homologues inférieurs amino-5 cis-perhydrindane cis et amino-2 cis-décaline cis de conformation « équatoriale privilégiée ».

L'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans, dont l'orientation de la fonction NH_2 n'est pas perturbée par l'interaction des deux cycles, présente comme ses homologues inférieurs, un double caractère axial et équatorial.

L'ensemble de ces données conformationnelles est résumé sur le tableau X, qui rappelle également les résultats de la réaction de désamination nitreuse sur ces différentes amines.

c) Interprétation de l'orientation stérique.

Le cycloheptane confère à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis (VI) un caractère équatorial prédominant, et la désamination nitreuse de cette amine conduit préférentiellement à l'alcool (IV) de même configuration. L'inversion de configuration, qui apparaît pour un taux de 20 %, témoigne d'une participation effective, mais non privilégiée, du groupement -NH_2 , axial dans la conformation moyenne de cette amine.

Dans le cas de l'amine épimère cis-trans, (VII) l'interaction entre le cyclohexane et le cycloheptane, n'entraîne pas de situation préférentielle du groupement aminé. L'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans présente indifféremment une conformation axiale ou équatoriale, et la réaction de désamination conduit à un pourcentage analogue d'alcools de même configuration (V) et de configuration inverse (IV).

En conclusion, l'inversion de configuration, que nous avons observée au cours de la réaction de désamination nitreuse de chaque amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] décane, résulte donc, d'un effet d'interaction stérique inférieur à celui qui apparaît en série cis-décalinique-2 et cis-perhydrindanique-5, entre le cyclohexane fonctionnel et le cycle hydrocarboné qui lui est accolé.

C O N C L U S I O N

L'étude que nous venons de présenter, met en évidence l'influence conformationnelle réciproque de chacun des cycles du cis-bicyclo-[5.4.0] undécane.

Le cycloheptane subit, de la part de son voisin cyclohexanique une influence conformationnelle, qui se manifeste par une participation effective de la conformation chaise de ce cycle, dans la conformation moyenne du cis-bicyclo-[5.4.0] undécane. La conformation twist-chaise du cycloheptane, ne présente plus en effet, dans l'assemblage bicyclique, le degré de stabilité qu'on lui accorde, lorsque ce cycle est dépourvu de toute contrainte.

Le cyclohexane s'adapte également aux exigences de son partenaire cycloheptanique. De ce compromis, résulte une conformation « équatoriale préférentielle » des composés de configuration cis-cis, caractère qui ne se manifeste pas chez les dérivés épimères de configuration cis-trans.

Nous avons constaté enfin, que le cycloheptane n'entraîne pas de gêne stérique notable sur son voisin cyclohexanique et réciproquement.

Il est toutefois nécessaire de comparer les données acquises dans cette série bicyclique, à celles qui résultent d'une étude analogue en série cis-perhydrindanique et cis-décalinique.

Il apparaît alors que l'influence conformationnelle du cycloheptane sur son partenaire cyclohexanique, est moins marquée que celle qui se manifeste dans les séries bicycliques homologues. Le cycloheptane, grâce au nombre de ses chaînons, laisse en effet au cyclohexane qui lui est accolé, un degré de liberté plus important que celui dont il bénéficie dans sa fusion avec le cyclopentane ou le cyclohexane.

On comprend alors que, si les mécanismes réactionnels présentent une orientation stérique bien différenciée en série cis-perhydrindanique

ou cis-décalinique, le phénomène d'orientation puisse s'estomper dans la série du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, par suite d'une structure moins rigide de cet édifice bicyclique.

Le cis-bicyclo- [5.4.0] undécane présente donc une structure souple, dans laquelle le cyclohexane subit, certes, l'influence de son partenaire cyclique, mais tend à reprendre la conformation qu'il aurait en dehors de toute contrainte.

Cette conclusion nous incite à envisager l'étude conformationnelle du diméthyl-1,2 cyclohexane, dont les deux radicaux méthyle représentent, dans les séries bicycliques déjà examinées, les amorces du cycle accolé au cyclohexane.

On peut penser, en effet, que grâce à la souplesse de la chaîne heptanique, l'influence conformationnelle que nous venons de préciser en série cis-bicyclo- [5.4.0] undécanique se rapproche davantage de celle qui doit apparaître dans la structure du diméthyl-1,2 cyclohexane, que de celle qui a été définie dans les séries bicycliques du cis-perhydrindane et de la cis-décaline.

PARTIE EXPERIMENTALE

PREMIERE PARTIE - CHAPITRE I

SYNTHESE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9

I. BENZO-1,2 CYCLOHEPTENE-1.

1° - Cyclisation du chlorure de l'acide phénylvalérianique.

Dans un ballon tricol de 2 litres, muni d'un agitateur mécanique et surmonté d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on introduit, après avoir séché l'appareillage, 100 g de chlorure d'aluminium et 800 ml de sulfure de carbone.

On porte à reflux, et on ajoute goutte à goutte en trois heures : 70 g de chlorure d'acide dissous dans 800 ml de sulfure de carbone.

Après addition, le chauffage est maintenu pendant trois heures.

Le produit réactionnel est ensuite décomposé par la glace et extrait à l'éther. La phase éther-sulfure de carbone est alors lavée par une solution de CO_3Na_2 à 10 %, puis à l'eau, et enfin séchée sur sulfate de sodium anhydre et rectifiée.

On obtient ainsi :

40 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3, ($\text{Rdt} = 70 \%$) $\text{Eb}_{15} = 140-145^\circ$.

ABREVIATIONS :

$\text{Eb}_{15} = \text{Eb}_{15 \text{ mm}}$ - de même : $\text{Eb}_{0.5} = \text{Eb}_{0.5 \text{ mm}}$

2° - Réduction de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 selon la méthode de Clemmensen-Martin.

A. Obtention simultanée du benzo-1,2 cycloheptène-1 et du benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3.

Le zinc amalgamé utilisé, est obtenu par agitation énergique pendant 5 mn, de 80 g de zinc en grenaille et de 6 g de chlorure mercurique dissous dans 100 ml d'eau acidifiée par 4 ml d'acide chlorhydrique concentré. La couche aqueuse étant décantée, le zinc amalgamé est lavé une fois à l'eau.

On l'introduit alors dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant ascendant, contenant un mélange de 40 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3 (0,25 M), 100 ml de toluène et 100 ml d'acide chlorhydrique dilué (2 vol. HCl concentré pour 1 vol. OH_2). On porte à vif reflux pendant 40 heures, en ajoutant toutes les 6 heures, par portions de 30 ml, 180 ml d'acide chlorhydrique concentré.

La réaction terminée, on décante la phase organique ; la phase aqueuse est extraite, en 3 fois, avec 80 ml d'éther, qui sont ajoutés à la phase organique. Celle-ci est ensuite lavée à l'eau jusqu'à pH 7 et séchée sur sulfate de soude anhydre.

Après évaporation sous vide du solvant et rectification, on obtient successivement :

— en tête : 23,8 g d'un mélange $\text{Eb}_{15} = 100-105^\circ$, constitué par 85 % de benzo-1,2 cycloheptène-1, (Rdt = 55 %) et 15 % de benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3.

— puis : 12,5 g de benzo-1,2 cycloheptène-1, one-3 $\text{Eb}_{15} = 140-145^\circ$.

Il reste en fin de distillation 1,15 g de goudrons.

B. Isolement du benzo-1,2 cycloheptène-1.

La fraction de distillation (23,8 g) $\text{Eb}_{15} = 100-105^\circ$, diluée dans 100 ml d'éthanol, est hydrogénée en présence de nickel Raney à 80° et 75 atmosphères pendant 3 heures. Après séparation du catalyseur, évaporation du solvant, on rectifie.

On obtient ainsi :

23 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 ; Rdt = 64 % (calculé à partir de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3).

C. Formation de carbure éthylénique dans la réduction de Clemmensen-Martin.

1. Mise en évidence.

a) - L'analyse chromatographique en phase vapeur est effectuée à 225°

sur colonne (450 cm $\times$ 0,6 cm) de Chromosorb-Rhodosil à 20 %. Le gaz éluant utilisé est l'hydrogène (110 ml/mn). On vérifie par surcharge de témoins que les temps de rétention observés sont respectivement identiques à ceux du benzo-1,2 cycloheptène-1, et du benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3.

Après hydrogénation restreinte de ce mélange de carbure, on ne décèle plus qu'un seul composant : le benzo-1,2 cycloheptène-1.

b) - **Analyse par spectrométrie UV.** Elle est effectuée sur la fraction de distillation $E_{b,15} = 100-105^\circ$ en solution dans l'éthanol. On note la présence d'une forte bande d'absorption ($\lambda_{\max} = 2540 \text{ \AA}$) identifiée à la bande K de conjugaison du benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 (8,9). Cette bande d'absorption disparaît effectivement, après hydrogénation au nickel Raney du mélange de carbures, ne laissant subsister vers $2700 \text{ \AA}$ qu'une faible bande, caractéristique du spectre d'absorption du benzo-1,2 cycloheptène-1.

Dosage : l'absorption du benzo-1,2 cycloheptène-1 à $2540 \text{ \AA}$ pouvant être considérée comme négligeable par rapport à celle du benzo-1,2 cycloheptène-1 à cette même longueur d'onde, les pourcentages respectifs de ces deux carbures peuvent être déduits du rapport de leur densité optique.

Résultats : le pourcentage calculé de benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3 dans le mélange de carbures est identique à celui déterminé par chromatographie en phase gazeuse et égal à 15 %.

c) - **Analyse par spectrométrie IR.** On note la présence d'une bande d'absorption $\delta = \text{C} - \text{H} : 782^{\text{cm}^{-1}}$ qui disparaît après hydrogénation du mélange. On ne décèle aucune trace de benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3

2. Echantillons de référence.

a) - Benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant on place, après avoir soigneusement séché à l'alcool puis à l'éther l'ensemble de l'appareillage, 400 mg d'hydrure double d'aluminium et de lithium (4 fois la quantité théorique) que l'on recouvre de 40 ml d'éther anhydre. On verse alors goutte à goutte par l'ampoule à brome 1,6 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3 (0,01 M) dissous dans 10 ml d'éther anhydre. La vitesse d'addition est réglée de façon à maintenir une douce ébullition. On chauffe ensuite à reflux pendant une heure, tout en maintenant l'agitation. La réaction terminée, on décompose lentement l'excès d'hydrure

double d'aluminium et de lithium par l'eau (2 ml OH_2 pour 1 g LiAlH_4). Le précipité de lithine et d'alumine est filtré sur büchner et lavé à l'éther. On sèche les extraits étherés sur sulfate de soude anhydre et on évapore le solvant. On obtient 1,3 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3 (Rdt = 80 %) solide, F brut = 101° , après cristallisation dans l'éther de pétrole ($35-50^\circ$) F = 103° . Spectre IR : νOH libre : $3615^{\text{cm}^{-1}}$.

b) - Benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3.

Dans un claisen de 20 ml, on chauffe progressivement pendant 30 mn jusqu'à distillation, 3,5 g d'alcool précèdent avec 5 g d'un mélange à parties égales de P_2O_5 et de PO_4H_3 à 85 %. Le carbure éthylnique ainsi obtenu est séché sur Cl_2Ca et rectifié (Rdt = 77 %).

3. Réaction de Clemmensen sur le benzo-1,2 cycloheptène-1 ol-3.

Elle est effectuée sur 600 mg d'alcool, en observant les conditions expérimentales identiques à celles de la réduction de la benzo-1,2 cycloheptène-1 one-3. Après extraction étherée et évaporation du solvant, on obtient 430 mg de produit réactionnel qui, étudié en spectrométrie IR, ne présente aucune trace d'alcool. L'analyse en chromatographie en phase gazeuse montre la présence de deux composants :

— 10 % de benzo-1,2 cycloheptène-1.

— 90 % de benzo-1,2 cycloheptadiène-1,3.

II. HYDROXY-4' BENZO-1,2 CYCLOHEPTENE-1.

1° - Acide benzo-1,2 cycloheptène-1 sulfonique-4'.

Dans un erlenmeyer de 500 ml, on verse 100 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 et 100 g d'acide sulfurique concentré. On porte le mélange à 150° sur un bec bunsen en agitant énergiquement (2 à 3 mn). Le mélange étant devenu homogène, on laisse refroidir. L'acide sulfonique impur se prend en masse.

La recrystallisation dans le chloroforme présente une certaine difficulté, car elle donne naissance à des cristaux renfermant un nombre variable de molécules d'eau ; aussi, cet acide sera décrit par son chlorure d'acide et son amide.

Chlorure d'acide. — Dans un ballon de 20 ml bien sec, muni d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium, on chauffe doucement au bain-marie pendant 1 heure, 400 mg d'acide sulfonique sec et 400 mg de PCl_5 (10 % en excès de la quantité théorique). On décompose ensuite par la glace le pentachlorure de phosphore en excès et l'oxychlo-

rure de phosphore formé. Le chlorure d'acide solide recueilli sur bûchner, est lavé à l'eau pour éliminer les traces d'acide sulfonique.
F brut = 79° ; après trois cristallisations dans l'éther de pétrole : F = 82°.

Analyse : $C_{11}H_{13}ClO_2S$

		C	H	Cl
Calc.	%	53,98	5,28	14,52
Tr.	%	54,06	5,52	14,8
				14,2

Amide : 400 mg de chlorure d'acide sont dissous dans 10 ml d'acétone, la solution est versée lentement dans 20 ml d'une solution concentrée d'ammoniaque (34°B). Après évaporation de l'acétone à chaud et refroidissement, l'amide précipite.

F brut = 115° ; après recristallisation dans l'alcool dilué : F = 119°.

Analyse : $C_{11}H_{15}NO_2S$

		C	H
Calc.	%	58,66	6,66
Tr.	%	58,08	6,64

2° - Hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1.

Le produit réactionnel brut provenant de la sulfonation de 100 g benzo-1,2 cycloheptène-1 est dilué dans 500 ml d'eau. Après neutralisation par la soude 10 N, le benzo-1,2 cycloheptènesulfonate-4' de sodium précipite ; il est recueilli sur bûchner et séché à l'étuve à 80°.

Dans un creuset profond et étroit on fait fondre 900 g de potasse en plaques, et on ajoute peu à peu, sous agitation constante, 180 g de sulfonate bien sec mélangé à 36 g de poudre de zinc. L'addition terminée, on porte 1 h 30 à 290-300° en agitant constamment. Le mélange fondu est alors coulé sur une pailleasse sèche. Après refroidissement, le solide formé est dissous dans l'eau, puis la solution est acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré. Après extraction à l'éther, séchage et distillation du solvant, on obtient par distillation, l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1.

$Eb_{0,5}$ = 125-126° ; F brut = 70-71°, après recristallisation dans l'éther de pétrole (50-70°) F = 72° [litt. 72° (11)] Rdt = 70 % (calculé à partir du carbure).

III. FORMATION SIMULTANEE DE CIS- ET TRANS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONES-9.

A. Hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1.

1) Hydrogénation au nickel Raney.

10 g d'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1, dissous dans 100 ml

d'éthanol, sont hydrogénés en présence de 2,5 g de nickel Raney W5, sous 130-150° atmosphères et à 160°, jusqu'à absorption nulle d'hydrogène (environ 3 à 4 heures). L'alcool est chassé sous vide, et le résidu, dilué par l'éther, est lavé avec une solution de KOH à 10 % pour enlever le phénol non hydrogéné, que l'on récupère.

Après séchage sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$ anhydre, distillation du solvant et rectification, on obtient :

- en tête, 5 % à 10 % d'un mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanes ($\text{Eb}_{15} = 90^\circ$),
et de benzo-1,2 cycloheptène-1 ($\text{Eb}_{15} = 106^\circ$).
- puis un mélange de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9, $\text{Eb}_{0,5} = 112-114^\circ$, (Rdt = 85 %).

L'identification des carbures de la première fraction de distillation est établie, à l'aide d'échantillons de référence, par spectrométrie IR et par chromatographie en phase gazeuse à 175° sur colonne de Chromosorb-Carbowax à 22 %.

Le mélange d'alcools $\text{Eb}_{0,5} = 112-114^\circ$ est chromatographié sur une colonne identique à 180°.

On décelle ainsi trois composants. Les deux premiers correspondent aux alcools de structure bicyclique trans et constituent 25 % du mélange. Le troisième composant (75 % du mélange), dont le temps de rétention est plus long, correspond à l'un ou aux deux alcools épimères de structure bicyclique cis. Il faut noter, en effet, que dans les conditions expérimentales utilisées, les isomères de structure cis ne sont pas individualisés.

2) Hydrogénation en présence d'oxyde de platine.

1 g d'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 dissous dans 20 ml d'acide acétique, est hydrogéné à température et pression ambiantes en présence de 0,2 g de O_2Pt . L'opération terminée, le catalyseur est filtré, l'acide acétique chassé sous vide et le résidu alcalinisé, extrait à l'éther.

Après séchage sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$ anhydre et évaporation du solvant, on étudie le produit réactionnel brut par chromatographie en phase gazeuse, dans les mêmes conditions expérimentales que ci-dessus. On note la présence de 60 % de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanes et de 40 % de cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9. Les proportions relatives des dérivés de structure cis et trans sont respectivement de l'ordre de 75 % et 25 %.

B. Cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanones-9.

1°) **Obtention.** — L'alcool précédent est oxydé par un mélange sulfochromique selon la technique décrite au cours de la préparation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 pure.

Oxime : Après rectification, l'oxime demeure sous forme huileuse non cristallisable, $E_{b_0,4} = 135^\circ$.

2°) **Analyse chromatographique.** — Elle est effectuée à 210° sur colonne (225 cm x 0,6 cm) de chromosorb-carbowax à 22 %, le gaz éluant est l'hydrogène (débit : 110 ml/mn). On constate la présence des deux isomères cis (75 %) et trans (25 %), ce dernier présente un temps de rétention moins élevé que son isomère cis.

3°) Essais de séparation.

a — Cristallisation fractionnée de semicarbazones.

Cinq cristallisations dans le méthanol dilué ne font pas varier le point de fusion lent $F = 188^\circ$ et le point de fusion instantané $F = 211-212^\circ$ du dérivé brut.

On porte alors à reflux pendant une heure 500 mg de semicarbazone (F brut = 188°) dissous dans 2 ml d'acide oxalique à 50 %. Après avoir neutralisé le produit réactionnel, on extrait à l'éther. Celui-ci est ensuite lavé à l'eau jusqu'à pH neutre, et séché sur $SO_4 Na_2$.

L'étude chromatographique en phase gazeuse de la cétone régénérée, montre qu'elle est constituée par un mélange des isomères cis et trans dans des proportions identiques à celles du mélange initial.

b — Distillation du mélange des cétones.

30 g de mélange de cétones cis et trans sont soumis à une distillation fractionnée à l'aide d'une colonne rectificatrice à bande tournante : $E_{b_{20}} = 156^\circ$. Chaque fraction (1 ml) est ensuite étudiée par chromatographie en phase gazeuse. On obtient ainsi, en tête de distillation, un mélange enrichi à 30 % de cétone trans, tandis que la queue de distillation renferme encore 18 % de ce même isomère.

c — Séparation par chromatographie en phase gazeuse.

Le mélange des cis- et trans-bicyclo- [5.4.0] undécanones-9, est séparé à l'aide d'un chromatographe « Autoprep », muni d'une colonne (10' x 3/8") de chromosorb W 42/60 imprégné de 30 % de carbowax

20 M. La température de la colonne est portée à 200°, et le débit du gaz vecteur (hélium) est maintenu à 200 ml/mn.

La séparation s'avérant délicate, les injections du mélange de cétones (dilué au quart dans le décane), ne peuvent excéder 250 μ l par opération.

Cette méthode permet d'obtenir un échantillon (3 g) de cis-bicyclo-[5.4.0] undécanone-9 renfermant moins de 1 % de cétone isomère trans.

IV. CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9.

1°) Hydrogénation de l'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1 en présence de RuO_2 .

Afin d'éliminer les dérivés soufrés, poisons de catalyseur qui résultent de la fusion alcaline du benzo-1,2 cycloheptène-1 sulfonate de sodium, le phénol dissous dans un poids égal d'éthanol, est soumis pendant 2 heures à une hydrogénation restreinte (60°/50 atm.) en présence de nickel Raney. Après filtration du catalyseur, évaporation du solvant et rectification, on obtient un phénol absolument pur qui est alors facilement hydrogéné.

Cette opération effectuée, 10 g d'hydroxy-4' benzo-1,2 cycloheptène-1, dissous dans 100 ml d'acétate d'éthyle, sont hydrogénés en présence de 0,5 g de RuO_2 à 160° et 120-130 atmosphères, jusqu'à absorption nulle d'hydrogène (environ 5 à 6 heures). Le catalyseur est alors filtré et l'acétate d'éthyle chassé sous vide. On vérifie par spectrographie infrarouge l'absence de toute trace de phénol, puis on rectifie. On obtient :

— en tête, 3 à 5 % de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, $\text{Eb}_1 = 65^\circ$.

— puis le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9, $\text{Eb}_{0,5} = 112^\circ$, liquide visqueux incolore. Rdt = 90-95 %.

Phényluréthane. — Il se forme lentement (2 heures au bain-marie), F brut = 103-104°. Après recristallisation dans l'éther de pétrole (35-50°), on isole uniquement le phényluréthane F = 110° (fines aiguilles blanches).

Analyse : $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$

		N
Calc.	%	4,87
Tr.	%	5,02

2°) Cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9.

L'alcool précédent (10 g) est versé peu à peu en agitant dans le mélange sulfochromique ainsi obtenu :

$\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$, $2\text{H}_2\text{O}$: 14,7 g ; SO_4H_2 conc. : 12,4 g ; eau : 74 ml. On élève au départ la température de la réaction à 35° par un bain-marie, puis la chaleur de la réaction suffit à maintenir cette température, qui ne doit pas dépasser 40° . Lorsque tout l'alcool a été ajouté, on maintient l'agitation une demi-heure. La cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 est extraite à l'éther ; la solution est lavée au CO_3Na_2 à 10 % et à l'eau, puis séchée sur sulfate de soude anhydre. On chasse le solvant, et la cétone est rectifiée. On obtient ainsi : 8,1 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 (Rdt = 85 %).

Liquide incolore, $\text{Eb}_{20} = 156^\circ$; $\text{Eb}_{0,6} = 102^\circ$.

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$

		C	H	O
Calc.	%	79,46	10,91	9,63
Tr.	%	79,51	10,83	9,79

Spectre IR : $\nu\text{C}=\text{O}$: 1704cm^{-1}

Analyse chromatographique en phase gazeuse. — Elle est effectuée à 210° sur colonne (225 cm x 0,6 cm) de chromosorb/carbowax à 22 % ; le gaz éluant est l'hydrogène (débit : 110 ml/mn). Elle montre la présence de 97 % de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 ; l'isomère trans, dont le temps de rétention est moins long, n'existe que dans la proportion de 3 %.

Semicarbazone. — Le point de fusion brut ne varie pas au cours de quatre cristallisations successives dans le méthanol dilué, F lent = $180-182^\circ$; F inst. = 202° .

Analyse : $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$

		C	H	N
Calc.	%	64,57	9,41	18,83
Tr.	%	64,64	9,56	18,94

Dinitrophénylhydrazone. — F brut = 125° ; recristallisée dans le méthanol, F = 126° .

Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$

		C	H	N
Calc.	%	58,97	6,35	16,18
Tr.	%	59,08	6,65	15,85

Oxime. — Après distillation, l'oxime cristallise très lentement. F brut = 53-54° , recristallisée dans l'alcool dilué F = 58°.

Analyse : $C_{11}H_{19}ON$

		C	H	N
Calc.	%	72,93	10,49	7,73
Tr.	%	72,80	10,40	7,93

PREMIERE PARTIE - CHAPITRE II

STRUCTURE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9

I. CIS-BICYCLO- [5.4.0.] UNDECENES (Δ -8 et Δ -9)

Dans un claisen de 20 ml on introduit 3 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans $F = 63^\circ$ et 6 g de sulfate acide de potassium préalablement déshydraté par fusion. On chauffe lentement le mélange à 200°C et on maintient cette température pendant 45 mn ; on élève ensuite la température à 240° ; le carbure éthylénique distille. On sèche le produit obtenu sur chlorure de calcium et on rectifie. On obtient 2,4 g d'un mélange des deux carbures cis-bicyclo- [5.4.0] undécènes (Δ -8 et Δ -9) $Eb_{0.7} = 65^\circ$; $Rdt = 90\%$.

Analyse chromatographique en phase vapeur. — Elle est effectuée successivement sur colonnes (225 cm x 0,6 cm) de :

Silicone à 140°

Réoflex à 190°

Carbowax à 200°

Ces différents adsorbants ne permettent pas de séparer les deux carbures (Δ -8 et Δ -9) éthyléniques.

II. ACIDE CIS-CYCLOHEPTANEDIETHYLOIQUE-1,2

1) **Obtention.** — Dans un ballon de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, on introduit 7 g du mélange précédent de carbures (Δ -8 et Δ -9) éthyléniques et 24,5 g de MnO_2 , K dilué dans 350 ml d'eau ; le

milieu est légèrement alcalinisé par une ou deux pastilles de soude. On agite pendant 4 heures, puis on filtre pour éliminer les sels de manganèse. On décolore l'excès de MnO_4K par la bisulfite de sodium et on concentre sous vide le milieu réactionnel au quart de son volume initial. Après acidification par l'acide chlorhydrique, 1,8 g d'acide cis-cycloheptanediéthylloïque-1,2 précipite (Rdt = 18 %) F brut = 100-101°. Après trois cristallisations dans l'eau : F = 105° (aiguilles blanches).

Analyse : $\text{C}_{11} \text{H}_{18} \text{O}_4$

		C	H
Calc.	%	61,68	8,41
Tr.	%	60,96	8,24

L'extraction étherée des eaux mères permet d'isoler en outre, 3 g d'un mélange liquide d'acide cis-cycloheptanediéthylloïque-1,2 et d'acide cis-cycloheptane carboxylique-1 propionique-2.

2. — Diester méthylique du mélange brut des acides cis-cycloheptane-diéthylloïque-1,2 et cis-cycloheptane carboxylique-1 propionique-2.

Il est obtenu en faisant réagir sur 200 mg d'acides un excès (20 % environ) de diazométhane. Le diazométhane en excès est ensuite chassé sous vide et la solution étherée est lavée par une solution de $\text{CO}_3 \text{Na}_2$ à 10 %, puis à l'eau pour éliminer les impuretés acides. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient le diester méthylique du mélange brut d'acides.

Analyse chromatographique des diesters méthyliques. — Effectuée à 175° sur colonne (225 cm x 0,6 cm) de silicone, gaz éluant : hydrogène (débit 110 ml/mn).

Elle montre la présence des diesters méthyliques des acides cis-cycloheptanediéthylloïque-1,2 et cis-cycloheptane carboxylique-1 propionique-2 dans le rapport 1/3.

III. CIS-BICYCLO- [5.3.0] DECANONE-9

On chauffe dans un claisen de petite capacité, un mélange pulvérisé de 800 mg d'acide cis-cycloheptanediéthylloïque-1,2 et de 64 mg de baryte hydratée à 8 molécules d'eau. On porte lentement la température à 280° et la cétone distille. Après dilution dans 3 ml d'éther, la solution est séchée sur chlorure de calcium et évaporée. On obtient 370 mg de cis-bicyclo- [5.3.0] décanone-9.

Semicarbazone. — F brut : 195° ; après 3 cristallisations dans l'éthanol dilué : F lent = 199° ; F inst. = 204-205° (litt. F = 198-199° (16), (17).

Analyse : $C_{11}H_{19}ON_3$

		N
Calc.	%	20,09
Tr.	%	19,51

Dinitrophénylhydrazone. — Une solution alcoolique de semicarbazone est transformée directement en dinitrophénylhydrazone correspondante F brut = 119-120° ; recristallisée dans l'éthanol dilué F = 125° (litt. F = 125-126° (16, 17).

Analyse : $C_{16}H_{20}N_4O_4$

		N
Calc.	%	16,86
Tr.	%	16,63

IV. CIS-BICYCLO- [5.3.0] DECANE

1) A partir de la semicarbazone de la cis-bicyclo- [5.3.0] décanone-9.

150 mg de semicarbazone sont chauffés progressivement en présence de 140 mg de potasse bien sèche. Le produit réactionnel fond et après un dégagement de NH_3 , le carbure distille vers 220°. On obtient ainsi 70 mg environ de cis-bicyclo- [5.3.0] décane ; (Rdt = 70 %).

2) A partir du mélange de semicarbazone de cis-bicyclo- [5.3.0] décanones-3 et -4.

Ce mélange de semicarbazones est traité comme précédemment ; il donne naissance au cis-bicyclo- [5.3.0] décane, avec un rendement analogue (68 %).

L'identité des carbures obtenus par ces deux voies est établie par spectrographie infrarouge et chromatographie en phase gazeuse. [$t^o = 105^o$; colonne (225 cm x 0,6 cm) de carbowax à 22 % ; gaz éluant : hydrogène (débit : 105 ml/mn)].

PREMIERE PARTIE - CHAPITRE III

ETUDE COMPARÉE DE LA CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANONE-9 ET DE CETONES HOMOLOGUES

I. OBTENTION DES CETONES

1) **Trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9.** — La séparation du mélange des cétones isomères cis- et trans- est effectuée par chromatographie en phase gazeuse (cf. chap. I, § III).

On obtient ainsi 1 g de trans-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9.

$Eb_{20} = 154^{\circ}$; $n_D^{20} = 1,4940$.

Semicarbazone. — F brut = 202° , après recristallisation dans le méthanol dilué F inst. = 207° .

Analyse : $C_{12}H_{21}N_3O$

		C	H	N
Calc.	%	64,57	9,41	18,83
Tr.	%	64,71	9,15	18,49

Dinitrophénylhydrazone. — F brut = 145° , après recristallisation le méthanol dilué F = 149° .

Analyse : $C_{17}H_{22}O_4N_4$

		C	H	N
Calc.	%	58,97	6,35	16,18
Tr.	%	58,02	6,47	16,15

2) Cis- et trans- diméthyl-3,4 cyclohexanones.

a) **Cétone cis** : la synthèse de ce composé est réalisée selon les méthodes d'hydrogénation catalytique en présence du RuO_2 , et d'oxydation d'alcools déjà indiqués.

10 g de diméthyl-3,4 phénol conduisent ainsi à 9,5 g de cis-diméthyl-3,4 cyclohexanols qui, après oxydation, donnent : 6,6 g de cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone, ($\text{Rdt} = 70\%$) $\text{Eb}_{17} = 83^\circ$; $n_D^{20} = 1,4534$.

Semicarbazone. — F brut = 195° , après recristallisation dans l'éthanol dilué F inst. = 199° .

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

		C	H	N
Calc.	%	59,01	9,29	22,95
Tr.	%	59,11	9,41	22,80

Dinitrophénylhydrazone. — F brut = 126° , après recristallisation dans l'éthanol dilué F inst. = 129° .

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$

		C	H	N
Calc.	%	54,90	5,88	18,30
Tr.	%	54,60	6,02	18,77

b) **Cétone trans** : le mélange de cis- et trans-diméthyl-3,4 cyclohexanones est séparé par chromatographie en phase gazeuse (cf. chap. I, § III).

On obtient ainsi 1 g de trans-diméthyl-3,4 cyclohexanone

$\text{Eb}_{17} = 80^\circ$; $n_D^{20} = 1,4471$.

Semicarbazone. — F brut = 212° , après recristallisation dans le méthanol dilué F = 219° .

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$

		C	H	N
Calc.	%	59,01	9,29	22,95
Tr.	%	59,11	9,41	22,80

Dinitrophénylhydrazone. — F brut = 147° , après recristallisation dans le méthanol dilué F = 149° .

Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$

		C	H	N
Calc.	%	54,90	5,88	18,30
Tr.	%	54,76	5,96	18,44

II. HYDROGENATIONS COMPETITIVES

On réalise les mélanges de cétones suivant :

mélange n° 1 : 310 mg de cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone ((2,5 mM)

345 mg de cis-perhydrindanone-5 (2,5 mM)

380 mg de cis-décalone-2 (2,5 mM)

mélange n° 2 : 345 mg de cis-perhydrindanone-5 (2,5 mM)

380 mg de cis-décalone-2 (2,5 mM)

415 mg de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (2,5 mM)

Les proportions équimoléculaires des cétones sont vérifiées par analyse chromatographique en phase gazeuse à 190° sur colonne (220 cm x 0,6 cm) de chromosorb-carbowax 400 à 20 %.

Chaque mélange, dissous dans 20 ml d'acide acétique, est soumis à une hydrogénation catalytique en présence de 15 mg d'oxyde de platine, à pression normale et température ambiante (21°).

La réduction est arrêtée après absorption de 241 ml d'hydrogène.

Après filtration du catalyseur et neutralisation, on extrait à l'éther. La phase éthérée est lavée une fois à l'eau, séchée sur So_4Na_2 et le solvant est chassé au bain-marie.

Le mélange de cétones et d'alcools obtenus est alors soumis à une deuxième analyse chromatographique en phase vapeur.

La mesure des surfaces des pics donne les valeurs suivantes :

mélange n° 1 : Cis-diméthyl-3,4 cyclohexanone = 12 cm²

Cis-perhydrindanone-5 = 13,4 cm²

Cis-décalone-2 = 16,1 cm²

mélange n° 2 : Cis-perhydrindanone-5 = 13,1 cm²

Cis-décalone-2 = 14,6 cm²

Cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 = 13,9 cm²

Remarque. — Une analyse chromatographique d'une prise d'essais des mélange n° 1 et n° 2, avant et après dilution dans l'acide acétique et extraction éthérée, permet de vérifier que la méthode d'extraction utilisée ne modifie pas les proportions relatives des cétones en mélange.

DEUXIEME PARTIE

DERIVES 9-SUBSTITUES DU CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE

A. - ACIDES CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9

I. - ACIDE CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9 **TRANS**

1°) CYANO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9.

Dans un ballon à long col de 150 ml, on dissout une pastille de potasse dans 0,1 ml d'eau, et on ajoute 22 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécانون-9 (0,132 M). On fait arriver dans ce ballon refroidi par un bain de glace, l'acide cyanhydrique condensé provenant de l'attaque, goutte à goutte, de 34,4 g de cyanure de potassium par 35 cm³ d'acide sulfurique pur (4 moles de HCN pour 1 mole de cétone). Après abandon de 12 heures à froid, on neutralise par 0,1 ml d'acide sulfurique concentré, puis on chasse soigneusement l'excès d'acide cyanhydrique sous vide. Après rectification, on obtient 23,5 g de cyanhydrine (Rdt = 94 %), liquide très visqueux, incolore, $E_{b_0} = 165-167^\circ$.

Spectre IR ν O-H lié : 3450cm^{-1} , $\nu\text{C}=\text{N}$: 2250cm^{-1} .

2°) CYANO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0.] UNDECENE Δ -8 ET Δ -9.

Dans un ballon de 500 ml, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant ascendant, refroidi par un bain de glace, on place après avoir séché soigneusement l'ensemble de l'ap-

pareil, 18 g de cyanhydrine (0,093 M), 23 g de pyridine anhydre et 26 ml d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte et sous agitation 17 g de chlorure de thionyle. L'addition terminée (une heure et demie) on chauffe à reflux pendant 6 h 30.

On reprend par l'acide chlorhydrique au demi et extrait à l'éther. La solution étherée est lavée à l'acide chlorhydrique dilué à 10 %, puis à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on rectifie.

On obtient 17 g d'un mélange de nitriles Δ -8 et Δ -9 éthyléniques ; liquide incolore, $E_{b_{0,5}} = 130-132^\circ$ (Rdt = 85 %).

On vérifie par spectrographie infrarouge l'absence totale de cyanhydrine qui n'aurait pas réagi.

Spectre IR : $\nu C \equiv N$: $2222^{cm^{-1}}$, $\nu C = C$: $1642^{cm^{-1}}$.

3°) ACIDE CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9 TRANS.

1^{re} voie de synthèse : hydrogénation des nitriles éthyléniques.

1. - Hydrogénation en présence de palladium sur charbon à 5 %.

7 g (0,04 M) du mélange précédent de nitriles (Δ -8 et Δ -9) éthyléniques dissous dans 25 ml d'éthanol, sont hydrogénés à température et pression ambiantes, en présence de 1,2 g de palladium sur charbon à 5 % (30 g de catalyseur par mole). Le volume d'hydrogène absorbé en 12 heures correspond seulement au dixième de la quantité théorique. On utilise alors l'oxyde de platine comme catalyseur.

2. - Hydrogénation en présence d'oxyde de platine.

2,5 g de nitriles (Δ -8 et Δ -9) éthyléniques, sont hydrogénés dans l'acide acétique glacial (5 ml), en présence de platine d'Adams (60 mg) à température et pression ambiantes. La quantité théorique d'hydrogène (1 molécule) fixée, on arrête l'opération. Après séparation du catalyseur, l'acide acétique est chassé sous vide, et le résidu, dissous dans l'éther, est lavé à l'eau chlorhydrique pour éliminer l'aminométhyl-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane qui a pris naissance. L'éther est chassé et après rectification, on obtient 1,7 g d'un mélange de nitriles saturés ($\nu C \equiv N$: $2245^{cm^{-1}}$) et éthyléniques ($\nu C \equiv N$: $2222^{cm^{-1}}$).

Des eaux chlorhydriques de lavage, on retire, par alcalinisation et extraction étherée, 0,6 g d'aminométhyl-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, soit 23 %.

2^{me} voie de synthèse : Hydratation des nitriles éthyléniques.

1 - Acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécènes Δ -8 et Δ -9, Amides.

1) Hydrolyse alcaline en milieu aqueux. — Un essai d'hydrolyse est

effectué en portant à reflux pendant 48 heures, 11 g de nitriles éthyléniques et 85 ml d'une solution de potasse à 10 %. L'extraction étherée en milieu alcalin, puis en milieu acide, permet d'isoler :

— 1,7 g d'acides éthyléniques (Rdt 13 %).

— 7 g de nitriles éthyléniques non hydrolysés $E_{b_{0.5}} = 130-132^\circ$.

— 1 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9 $E_{b_{0.6}} = 102^\circ$.

2) Hydrolyse alcaline en milieu alcoolique. — Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant ascendant, on place 4 g de nitriles éthyléniques (0,023 M), 10 g de potasse en pastilles dissous dans 10 ml d'eau et 70 ml d'éthanol. On porte à reflux pendant 20 heures ; l'alcool est ensuite chassé sous vide et le résidu repris par l'eau. Le produit réactionnel est alors extrait à l'éther en milieu alcalin, puis en milieu acide.

a) Extraction en milieu alcalin :

Cis-bicyclo- [5.4.0] undécène (Δ -8 ?) carbonamide-9, $F = 118^\circ$.

L'éther est séché sur sulfate de sodium anhydre et évaporé. On obtient ainsi 1,3 g d'amide, F brut = 107° , souillé de traces de cétone (Rdt = 25 %). Quatre cristallisations dans un mélange benzène-éther de pétrole permettent d'isoler la cis-bicyclo- [5.4.0] undécène (Δ -8 ?) carbonamide-9 $F = 118^\circ$. ($\lambda_m = 2175 \text{ \AA}$, $\epsilon = 10.490$).

Analyse : $C_{12}N_{19}NO$

		C	H	N
Calc.	%	74,61	9,84	7,25
Tr.	%	74,72	9,72	7,35

b) Extraction en milieu acide :

— Acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxyliques-9 (Δ -8 et Δ -9).

La solution étherée est lavée à l'eau, puis séchée et rectifiée. On obtient 3,3 g d'acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécène carboxyliques-9 (Δ -8 et Δ -9) : liquide huileux, non cristallisable à température ambiante ; $E_{b_{0.5}} = 158-160^\circ$, (Rdt = 66%).

— Cis-bicyclo- [5.4.0] undécène (Δ -9 ?) carbonamide-9, $F = 132^\circ$.

Un mélange de 1 g (5,1 mM) d'acides précédents, 4,5 ml de chlorure de thionyle et une goutte de pyridine est chauffé à 40° pendant 30 minutes ; le chlorure de thionyle est ensuite chassé sous vide.

Le chlorure d'acide brut est dissous dans 5 ml d'acétone et versé dans 10 ml d'ammoniaque concentrée (34°B). On chauffe légèrement pour évaporer le solvant et l'amide précipite. Elle est essorée sur verre fritté et lavée avec un peu d'eau. F brut = $112-113^\circ$. Cinq cristallisations dans le benzène-éther de pétrole permettent d'isoler uniquement

la cis-bicyclo- [5.4.0] undécène (Δ -9 ?) carbonamide-9 F = 131-132° ($\lambda_m = 2.140 \text{ \AA}$, $\epsilon = 3.060$).

Analyse : $C_{12}H_{19}NO$

		C	H	N
Calc.	%	74,61	9,84	7,25
Tr.	%	74,45	9,90	7,31

La variation des points de fusion de l'amide au cours des cristallisations successives, laisse à penser que le produit brut contient un faible pourcentage de la deuxième amide isomère F = 118°.

2 - Acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans, Amide et ester méthylique.

1 — Acide.

3 g d'acides éthyléniques précédents (0,015 M) sont hydrogénés à température et pression ambiantes dans 15 ml d'acide acétique cristallisable, en présence de 250 mg de platine d'Adams (17 g de catalyseur par mole). La quantité théorique d'hydrogène absorbée, le catalyseur est séparé par filtration et lavé à l'éther. L'acide acétique est évaporé sous vide, le résidu dilué dans 5 ml d'eau et extrait à l'éther. Après évaporation du solvant, on rectifie. On obtient 2,8 g d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans (Rdt = 93 %), liquide très visqueux, incolore qui cristallise lentement. F brut = 67° ; après recristallisation à 0° dans l'éther de pétrole (35-50°) F = 82°. $E_{b_{0.4}} = 143-144^\circ$.

Analyse : $C_{12}H_{20}O_2$

		C	H	N
Calc.	%	73,46	10,20	16,32
Tr.	%	73,40	10,27	16,22

Dégradation de Schmidt.

L'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans précédent F = 82°, est soumis à la dégradation de Schmidt, selon la technique exposée au paragraphe B.

On obtient ainsi l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans de dérivé benzoylé F = 152°.

2 — Amide.

1 - Préparation à partir de l'acide (rétention de configuration). Un mélange de 1,4 g (7,14 mM) d'acide précédent, 3,5 ml de chlorure de thionyle, 3,5 ml de benzène anhydre et une goutte de pyridine, est chauffé lentement à 40°. On maintient cette température une demi-heure, puis le chlorure de thionyle est chassé sous vide à température infé-

rieure à 50°. Les dernières traces sont enlevées par addition de benzène anhydre, qui est ensuite éliminé sous pression réduite. Le chlorure d'acide brut est alors versé dans 12,5 ml d'ammoniaque concentrée (34°B) refroidie à 0°. L'amide précipite ; elle est essorée sur verre fritté et lavée avec un peu d'eau. F brut = 180°. La cristallisation fractionnée dans le benzène montre l'existence d'un seul isomère : la cis-bicyclo-[5.4.0] undécane carbonamide-9 trans ; F = 184° (après trois cristallisations).

Analyse : $C_{12}H_{21}NO$

		C	H	N
Calc.	%	73,84	10,77	7,18
Tr.	%	73,85	10,65	7,34

2 - Préparation par hydrogénation des amides éthyliniques : cis-bicyclo-[5.4.0] undécène carbonamides-9 (Δ -8 et Δ -9).

80 mg (0,42 mM) d'amide éthylinique F = 131-132° ou de son isomère F = 118° sont hydrogénés à température et pression ambiantes, dans 4 ml d'acide acétique cristallisable, en présence de 20 mg de platine d'Adams (18 g de catalyseur par mole). La quantité théorique d'hydrogène est absorbée en une heure environ. Le catalyseur est ensuite filtré, et l'acide acétique évaporé sous vide.

On obtient 70 mg d'amide qui fond à 184° après une cristallisation dans le benzène ; quatre cristallisations ultérieures ne font pas varier ce point de fusion F = 184°, son identité avec l'amide de l'acide cis-bicyclo-[5.4.0] undécane carboxylique-9 trans est vérifiée par point de fusion mélangé et spectrométrie infrarouge.

3 - Désamination nitreuse de la cis-bicyclo-[5.4.0] undécane carbonamide-9 trans.

Dans un tricol refroidi par un bain de glace, muni d'une agitation mécanique, d'un réfrigérant ascendant et d'une ampoule à brome, on introduit 400 mg d'amide précédente F = 184° dissous dans 6,5 ml d'acide sulfurique concentré. On verse alors goutte à goutte une solution refroidie à 0°, de 1,3 g de nitrite de sodium dans 6,5 ml d'eau ; l'addition terminée, on chauffe graduellement le mélange à 100° et on maintient cette température pendant 5 mn. On laisse refroidir et on alcalinise le mélange avec une solution de CO_3Na_2 . Après extraction à l'éther de l'amide qui n'a pas réagi, le mélange est acidifié et extrait à nouveau à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient 370 mg d'acide (Rdt = 85 %).

Son identité avec l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans, décrit précédemment, est établie par dégradation de Schmidt qui conduit à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (benzamide $F = 152^\circ$).

3 — Ester méthylique.

Il est obtenu en faisant réagir pendant 12 heures à température ambiante, 4 g d'acide (0,02 M) avec 4 g de diazométhane dissous dans 200 ml d'éther anhydre et préparé suivant la technique habituelle (Synth. org. vol. II, P. 276). On chasse ensuite l'excès de diazométhane sous vide ; après évaporation de l'éther et rectification, on obtient 4 g d'ester méthylique. Liquide incolore, $Eb_{0,5} = 125^\circ$, (Rdt = 90 %).

4°) ESSAIS D'EPIMERISATION

de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans.

1 - Par le chlorure de thionyle.

On chauffe à reflux pendant deux heures 400 mg d'acide cis- trans, dissous dans 2 ml de benzène anhydre et 2 ml de chlorure de thionyle purifié. Ce dernier est ensuite chassé sous vide et le chlorure d'acide brut est versé dans l'ammoniaque concentrée (34°B).

L'amide ainsi obtenue, fond à 180° . Deux cristallisations dans le benzène l'amène à son vrai point de fusion $F = 184^\circ$.

2 - Par le méthoxyde de sodium.

On prépare 60 ml d'une solution à 10 % de méthoxyde de sodium et, en prenant soin qu'il ne reste plus de sodium en suspension, on ajoute 6 g d'ester méthylique de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans.

On chauffe 12 heures à reflux, puis on ajoute 60 ml d'eau et on maintient l'ébullition pendant 2 heures. La réaction terminée, on chasse le méthanol sous vide, reprend par l'eau et extrait la phase alcaline à l'éther pour la débarrasser des produits neutres. La liqueur alcaline est acidifiée, puis extraite à l'éther. Après séchage, évaporation du solvant et rectification, on obtient 5,3 g d'acide (Rdt = 94 %).

Liquide incolore, très visqueux, $Eb_{0,4} = 144^\circ$, qui cristallise lentement F brut = 67° ; après recristallisation à 0° dans l'éther de pétrole (35-50°) $F = 82^\circ$.

Son identité avec l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] carboxylique-9 trans de départ est établie par spectrographie infrarouge et par dégradation

de Schmidt qui conduit uniquement à l' amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (benzamide F = 152°).

II. ACIDE CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CARBOXYLIQUE-9 CIS.

1°) Synthèse

1 — Acide.

6 g d'acide benzo-1,2 cycloheptène-1 carboxylique-4' (31,4 mM) F = 180°, dissous dans 200 ml d'acétate d'éthyle sont hydrogénés en présence de 240 mg de RuO₂ à 190° et 150 atmosphères pendant 12 heures. La quantité théorique d'hydrogène absorbée, le catalyseur est filtré et le solvant évaporé. Le résidu est repris par 50 ml d'une solution saturée de CO₃Na₂ et extrait à l'éther pour éliminer les impuretés neutres.

L'acide libéré par acidification à l'aide de SO₄Na₂ N est enfin extrait à l'éther : après séchage sur SO₄Na₂ anhydre et évaporation du solvant, on obtient 5,8 g d'acide.

La cristallisation fractionnée à 0° dans l'éther de pétrole (35-50°) permet de séparer :

— 3,4 g d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis d'aspect huileux, non cristallisable à température ambiante (Rdt = 57 %).

— 2 g d'acide solide F = 81°, présentant la structure présumée de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécène Δ-1,7 carboxylique-9.

Analyse : C₁₂H₁₈O₂

		C	H	O
Calc.	%	74,22	9,27	16,49
Tr.	%	73,37	9,20	16,60

2 — Ester méthylique.

Il est obtenu en faisant réagir pendant 12 heures à température ambiante, 4 g d'acide (0,02 M) avec 4 g de diazométhane dissous dans 200 ml d'éther anhydre et préparé suivant la technique habituelle (Synth., org., vol. II, p. 276). On chasse ensuite l'excès de diazométhane sous vide et, après évaporation de l'éther et rectification, on obtient 4 g d'ester méthylique. Liquide incolore, Eb₀ = 115°, (Rdt = 90 %).

— Hydrolyse avec rétention de configuration —

Un mélange de 7 g d'ester méthylique précédent et de 80 ml de méthanol est chauffé à reflux pendant 7 heures, en présence de 80 ml

d'une solution aqueuse de potasse à 10 %. Après évaporation de l'alcool sous vide, le résidu est extrait à l'éther pour éliminer les impuretés neutres. L'acide régénéré par l'acide sulfurique est enfin extrait à l'éther. Après séchage sur sulfate de soude anhydre et évaporation du solvant, on obtient 5,2 g d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis (Rdt 81 %). Son identité est établie par dégradation de Schmidt qui conduit à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis (benzamide F = 169°).

2°) Preuve expérimentale de la configuration cis de l'acide

1. — Conversion de l'acide cis-cis en cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carbonamide-9 trans.

Un mélange de 1,4 g d'acide (7,14 mM), 3,5 ml de chlorure de thionyle, 3,5 ml de benzène anhydre et une goutte de pyridine est chauffé lentement à 40°. On maintient cette température une demi-heure, puis le chlorure de thionyle est chassé sous vide à température inférieure à 50° ; les dernières traces sont enlevées par addition de benzène anhydre qui est ensuite éliminé sous pression réduite. Le chlorure d'acide brut est alors versé dans 12,5 ml d'ammoniaque concentrée (34°B) refroidie à 0°. L'amide précipite ; elle est essorée sur verre fritté et lavée avec un peu d'eau.

Elle fond brut à 176° ; après cristallisation dans l'éther de pétrole, le point de fusion s'élève à 184°, et ne varie pas après trois cristallisations. Son identité est établie avec la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carbonamide-9 trans, par point de fusion mélangé et spectrométrie IR.

2. — Conversion de l'acide cis-cis en amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis.

L'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis, et soumis à la dégradation de Schmidt selon la technique exposée au paragraphe B.

On obtient ainsi l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis de dérivé benzoylé F = 169°.

3. — Epimérisation de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis.

1. - Par le chlorure de thionyle à 40° — Un mélange de 1,4 g (7,14 mM) d'acide cis-cis, 3,5 ml de chlorure de thionyle, 3,5 ml de benzène anhydre et une goutte de pyridine, est chauffé à 40°. On maintient cette température une demi-heure, puis le chlorure de thionyle

est chassé sous vide à 50°. Le chlorure d'acide brut est alors versé dans 12,5 ml d'ammoniaque concentrée (34°B) refroidi à 0°. L'amide précipite ; elle est lavée avec un peu d'eau F brut = 181° de configuration cis-trans.

2. - **Par le méthoxyde de sodium.** — On prépare 20 ml d'une solution à 10 % de méthoxyde de sodium et, en prenant soin qu'il ne reste plus de sodium, on ajoute 2 g d'ester méthylique de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0.] undécane carboxylique-9 cis. On chauffe 12 heures à reflux, puis on ajoute 20 ml d'eau et on maintient l'ébullition pendant 2 heures. La réaction terminée, on chasse le méthanol sous vide, reprend par l'eau et extrait la phase alcaline à l'éther pour la débarrasser des produits neutres. La liqueur alcaline est acidifiée puis extraite à l'éther. Après séchage, évaporation du solvant et rectification ($E_{b_{0,4}} = 144^\circ$) on obtient 1,7 g d'acide (Rdt = 90 %). Son identité avec l'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans est établie par dégradation de Schmidt, qui conduit à l'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans (benzamide F = 152°).

B — AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANES

I. AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE TRANS.

(Dégradation de Schmidt de l'acide cis-bicyclo- [5.4.0]
undécane carboxylique-9 trans)

Dans un ballon de 150 ml, muni d'un agitateur mécanique, on place 10 ml d'acide sulfurique concentré, 25 ml de chloroforme et 1 g (5,1 mM) d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans. On ajoute peu à peu et sous agitation 500 mg (15 mM) d'azohydrate de sodium, en maintenant la température vers 40°. L'addition terminée (30 à 45 mn), on porte une demi-heure à 50°. On dilue ensuite le milieu réactionnel avec 15 ml d'eau, on sépare le chloroforme et on lave la phase aqueuse à l'éther, de façon à éliminer l'acide qui n'aurait pas été dégradé.

La couche aqueuse est alcalinisée par de la potasse en pastilles jusqu'à saturation, et extraite trois fois avec 9 ml d'éther. Le solvant est séché et, après évaporation, on obtient 680 mg d'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans brut, (Rdt = 80 %).

Dérivé benzoylé : méthode de Schotten-Baumann.

On agite vigoureusement dans un erlenmeyer bouché : 167 mg (1 mM) d'amine précédente, 0,35 ml de chlorure de benzoyle et 2 ml d'une solution de soude à 10 %. On agite jusqu'à disparition de l'odeur de chlorure de benzoyle. Le benzamide cristallisé est essoré sur verre fritté, lavé au carbonate de sodium, puis à l'eau. F brut = 140°. La cristallisation fractionnée dans le benzène-éther de pétrole (35-50°) montre l'existence d'un seul isomère F = 152° (le benzamide fond à 147°, se solidifie et refond à 152°).

Analyse : $C_{18}H_{25}ON$

		C	H	N
Calc.	%	79,70	9,22	5,16
Tr.	%	79,90	9,34	5,29

Le spectre IR de ce dérivé est reproduit et commenté au cours de l'exposé théorique.

II. AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE CIS.

1 g d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 cis, est soumis à une dégradation de Schmidt selon la technique précédente.

On obtient ainsi 650 mg d'amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis, (Rdt = 76 %).

Dérivé benzoylé : il est obtenu par la méthode de Schotten-Baumann.

F brut = 163° ; après recristallisation dans le benzène éther de pétrole ($35-50^{\circ}$) : F = 169° (le benzamide fond à 167° , se solidifie et refond à 169°).

Analyse : $C_{18}H_{25}ON$

		C	H	N
Calc.	%	79,70	9,22	5,16
Tr.	%	79,99	9,25	5,06

Spectre IR : voir partie théorique.

C — CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOLS-9

I. CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9 TRANS.

1° - ETHYLONE-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE TRANS.

Dans un ballon muni de quatre tubulures relié à un réfrigérant efficace, un agitateur mécanique, une ampoule à brome et à une arrivée d'azote, que l'on recouvre de 50 à 60 ml d'éther anhydre. On fait arriver le courant d'azote sec, puis on verse peu à peu sous agitation 30 g d'iodure de méthyle (0,21 M) dilué dans un volume égal d'éther anhydre. La vitesse d'addition est réglée de manière à avoir une très douce ébullition.

L'addition terminée, on abandonne le mélange deux heures à froid. La solution de méthyllithium est alors versée rapidement, de façon à éviter son contact avec l'oxygène de l'air, dans un deuxième ballon tricol rempli d'azote, muni d'un agitateur mécanique et d'une ampoule à brome.

On verse dans cette solution, peu à peu et sous agitation mécanique, 5,9 g (0,03 M) d'acide cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxylique-9 trans dissous dans 60 ml d'éther anhydre. On agite une heure à froid, décompose le lithium à l'eau et extrait à l'éther en milieu légèrement alcalin. Le solvant est séché sur sulfate de soude anhydre, puis évaporé. On obtient 5 g d'un mélange d'éthylol-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane comme le montre son analyse en spectrométrie IR (ν O-H associé : 3367cm^{-1} ; ν C-O : 1127cm^{-1})

Le mélange précédent d'alcool et de cétone est alors soumis à une oxydation chromique identique à celle que l'on effectue sur le cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis. Après extraction et rectification, on obtient 4,1 g d'éthylone-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans, $E_{b_{0.2}} = 104-105^\circ$, (Rdt = 70 %).

Dinitrophénylhydrazone. — F brut = 101° , après recristallisation dans l'éthanol dilué F = 108° .

Analyse : $C_{19}N_4H_{26}O_4$

		C	H	N
Calc.	%	60,96	6,95	14,97
Tr.	%	61,21	7,08	14,83

2° - ACETATE DU CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9 TRANS.

Dans un erlenmeyer de 100 ml, on introduit 4,8 g (26,4 mM) d'acide paranitroperbenzoïque et 23 ml de chloroforme. On ajoute ensuite, peu à peu, un mélange refroidi de 4,2 g (22 mM) d'éthylone-9 cis-bicyclo-[5.4.0] undécane trans dissous dans 33 ml de chloroforme. Le mélange réactionnel est abandonné 18 jours à température ambiante et à l'obscurité.

L'acide paranitroperbenzoïque est ensuite séparé sur verre fritté et lavé avec un peu de chloroforme. On lave enfin la phase chloroformique avec une solution de CO_3Na_2 à 10 %, puis à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on rectifie. On obtient 3,3 g d'acétate de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans, $E_{b_{0,05}} = 108-110^\circ$, (Rdt = 73 %). Spectre IR : $\nu_{C=O} : 1738^{cm^{-1}}$; $\nu_{C=O} : 1244^{cm^{-1}}$.

3° - CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9 TRANS.

a) Essais de saponification par la soude à 10 %.

3 g d'acétate précédent sont chauffés à reflux pendant 4 heures en présence de 40 ml de soude à 10 %. Après extraction à l'éther et évaporation du solvant, l'analyse par spectrographie infrarouge montre qu'une grande proportion d'acétate n'a pas été saponifiée.

b) Saponification par la potasse méthanolique.

Dans un ballon de 250 ml, muni d'un réfrigérant ascendant, on place 40 ml d'une solution aqueuse de potasse à 10 % et 3 g d'acétate précédent dissous dans 30 ml de méthanol. On porte à reflux pendant 7 heures ; l'alcool est ensuite chassé sous vide et le résidu repris par 20 ml d'eau. Le produit réactionnel est alors extrait à l'éther ; après séchage sur sulfate de sodium anhydre, et évaporation du solvant, on rectifie. On obtient 1,8 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 trans, $E_{b_{0,5}} = 112^\circ$, (Rdt = 84 %).

Phényluréthane. — A l'état brut, il fond à 139° ; après cristallisation dans l'éther de pétrole $F = 146^\circ$.

Analyse : $C_{18}H_{25}O_2N$

		C	H	N
Calc.	%	75,26	8,71	4,87
Tr.	%	75,05	8,60	4,98

Spectre IR. — Le spectre IR de ce dérivé est reproduit et commenté dans l'exposé théorique.

II. CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANOL-9 CIS.

Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécانونe-9 à l'hydrure double d'aluminium et de lithium.

Dans un ballon tricol de 250 ml, muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant ascendant, on place 400 mg d'hydrure double d'aluminium et de lithium (0,01 M) que l'on recouvre de 12 ml d'éther anhydre. Après 30 minutes d'agitation, on ajoute 1,67 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécانونe-9 (0,01 M) dissous dans un volume égal d'éther anhydre, la vitesse d'addition est réglée de manière à maintenir une douce ébullition. On chauffe ensuite à reflux et sous agitation pendant une heure, puis on décompose prudemment l'excès d'hydrure par l'eau (2 ml d'eau pour 1 g de $AlLiH_4$). Le précipité de lithine et d'alumine est filtré sur büchner et lavé à l'éther. Après séchage sur SO_4Na_2 anhydre et évaporation du solvant, on rectifie.

On obtient 1,5 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécانونol-9 cis ($Eb_{0.5} = 112^\circ$) qui cristallise en aiguilles soyeuses, (Rdt = 80 %), F brut = 53° , après recristallisation à 0° dans l'éther de pétrole ($35-50^\circ$), le point de fusion s'élève à F = 63° .

Analyse : $C_{11}H_{20}O$

		C	H	O
Calc.	%	78,57	11,90	9,52
Tr.	%	78,74	11,62	9,93

Spectre IR : $\nu O-H$ associé : 3226^{cm-1} ; $\nu C-O$, $\delta O-H$: 1044^{cm-1} , 1087^{cm-1} 1113^{cm-1} .

Phényluréthane. — F brut = 107° ; après recristallisation dans l'éther de pétrole ($35-50^\circ$), F = 110°

Analyse : $C_{18}H_{25}NO_2$

		C	H	O
Calc.	%	75,26	8,71	4,87
Tr.	%	75,42	8,86	4,95

Spectre IR : voir partie théorique.

D — CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANE.

1° Hydrogénation du benzo-1,2 cycloheptène-1.

5 g de benzo-1,2 cycloheptène-1 dilués dans un volume égal d'éthanol, sont hydrogénés en présence de nickel Raney W5 pendant 3 heures. Après filtration du catalyseur, l'alcool est évaporé sous vide. Le carbure est alors étudié par chromatographie gazeuse à 175° sur colonne (225 cm x 0,6 cm) de Chromosorb-Carbowax à 22 %.

Les proportions relatives de carbures cis et trans, obtenus aux différentes températures et pressions d'hydrogénations, sont indiquées dans la partie théorique.

2° Obtention à partir du cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis.

1 - Cis-bicyclo- [5.4.0] undécènes (Δ -8 et Δ -9).

Dans un claisen de 20 ml on introduit 3 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol-9 cis $F = 63^\circ$ et 6 g de sulfate acide de potassium préalablement déshydraté par fusion. On chauffe lentement le mélange à 200° et on maintient cette température pendant 45 mn ; la température est portée ensuite à 240° ; le carbure éthylénique distille. Après avoir séché sur Cl_2Ca , on rectifie. On obtient 2,4 g d'un mélange des deux carbures cis-bicyclo- [5.4.0.] undécènes Δ -8 et Δ -9 : $Eb_{0,7} = 65^\circ$ (Rdt = 90 %). Spectre IR = $\nu\text{C-H} : 3021\text{cm}^{-1}$, $\nu\text{C}=\text{C} : 1655\text{cm}^{-1}$.

2 — Cis-bicyclo- [5.4.0] undécane.

2 g de carbures éthyléniques précédents, dissous dans 2 ml d'acide acétique, sont hydrogénés à température et pression ambiantes en présence de 50 mg de platine d'Adams. L'hydrogénation terminée, l'acide acétique est chassé sous vide, le résidu repris par l'éther et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage sur SO_4Na_2 anhydre et évaporation du solvant, on rectifie. On obtient 1,7 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécane, $Eb_1 = 65^\circ$, (Rdt = 85 %).

$$n_D^{20} = 1,4862 ; n_D^{25} = 1,4844$$

On vérifie, par chromatographie gazeuse à 175° sur colonne de Carbowax à 22°, l'absence de toute trace de carbure trans.

TROISIEME PARTIE

ORIENTATION STERIQUE DE REACTIONS

I. REACTIONS D'ADDITION

1°) **Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9.**

a) **Par l'hydrure double d'aluminium et de lithium.**

1,67 g de cétone est hydrogéné selon la technique précédemment décrite. On obtient ainsi 1,5 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanol- 9 cis. $F = 63^\circ$, (Rdt = 80 %).

b) **En présence d'oxyde de platine.**

1,67 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (0,01 M) est hydrogéné à température et pression ambiantes, en présence de 70 mg de platine d'Adams, dans 10 ml d'acide acétique cristallisable. La quantité d'hydrogène absorbée, l'acide acétique est chassé sous vide, et le résidu, repris par un peu d'eau, extrait à l'éther. Après avoir lavé l'éther à l'eau, séché et évaporé le solvant, on rectifie. On obtient 1,5 g d'alcool qui cristallise très lentement (Rdt = 92 %). L'identité de cet alcool avec le précédent est établie par spectrométrie IR et par son phényluréthane : F brut = 104° ; après recrystallisation dans l'éther de pétrole, on isole uniquement le dérivé $F = 110^\circ$ (épreuve de points de fusions mélangés , identité de spectres IR).

c) **Hydrogénation par l'alcool-sodium.**

A une solution de 3,34 g de cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 (0,02 M) dans 30 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute peu à peu, de façon à maintenir une douce ébullition, 8 g de sodium (0,34 M) coupés en menus

morceaux. L'addition terminée, on abandonne le mélange jusqu'à dégagement nul d'hydrogène. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué à l'eau et l'alcool chassé sous vide.

Le résidu est extrait à l'éther puis rectifié. On obtient 2,4 g d'alcool qui cristallise très lentement (Rdt = 70 %). L'identité de cet alcool avec le précédent est établie par spectrométrie IR et par son phényluréthane : F brut = 105° , après recristallisation dans l'éther de pétrole (35-50°), on isole uniquement le dérivé F = 110° (épreuve de points de fusions mélangés , identité des spectres IR).

2°) Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécane oxime-9.

A) en présence d'oxyde de platine.

1,5 g d'oxime (0,083 M) est hydrogéné à température et pression ambiantes, en présence de 100 mg de platine d'Adams, dans 10 ml d'acide acétique cristallisable. La quantité d'hydrogène absorbée, le catalyseur est filtré et l'acide acétique chassé sous vide. Le résidu est repris par l'eau et extrait à l'éther de manière à éliminer les impuretés neutres. L'amine est alors libérée par alcalinisation à la potasse en pastilles, puis elle est extraite à l'éther, séchée et rectifiée : on obtient ainsi 1,1 g d' amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis, liquide incolore à odeur de marais. $E_{b_{0.5}} = 82^\circ$, (Rdt = 80 %).

Dérivé benzoylé : il est obtenu par la méthode Schotten-Baumann. On agite vigoureusement dans un erlenmeyer bouché : 167 mg (1 mM) d'amine précédente, 0,35 ml (3 mM) de chlorure de benzoyle et 2 ml d'une solution de soude à 10 %. On agite jusqu'à disparition de l'odeur de chlorure de benzoyle. Le benzamide cristallisé est essoré sur verre fritté, lavé au carbonate de sodium puis à l'eau.

F brut = 164°. La cristallisation fractionnée dans le benzène-éther de pétrole (35-50°) montre l'existence d'un seul isomère F = 169° de configuration cis-cis.

B) hydrogénation à l'alcool-sodium.

1,80 g d'oxime (0,01 M) est dissous dans 30 ml d'éthanol anhydre, on ajoute peu à peu, de façon à maintenir une douce ébullition, 6 g de sodium (0,26 M) coupés en menus morceaux. L'addition terminée, on abandonne le mélange jusqu'à dégagement nul d'hydrogène. Après refroidissement, le milieu est acidifié à l'acide sulfurique à 10 % et l'alcool chassé sous vide. La solution de sulfate d'amine est extraite à l'éther en milieu acide pour enlever les impuretés neutres, puis fortement alcali-

linisée. L'amine est extraite à l'éther, séchée sur SO_4Na_2 et rectifiée. Rdt = 60 %.

Dérivé benzoylé : il est obtenu comme ci-dessus par la méthode Schotten-Baumann : F brut = 165° ; après recristallisation dans le benzène éther de pétrole (35-50°) F = 169° .

Son identité avec le dérivé benzoylé précédent de configuration cis-cis est établie par points de fusions mélangés, et par spectrométrie IR.

II. REACTIONS DE SUBSTITUTION.

DESAMINATION NITREUSE DES AMINO-9 CIS-BICYCLO- [5.4.0] UNDECANES

1) **Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane trans.** — Dans une tricol muni d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant ascendant et d'une agitation mécanique, on introduit, selon la technique décrite par Hückel (13), 2,2 g (13,1 mM) d'amine dissous dans 18 ml d'acide acétique à 10 %. On verse alors goutte à goutte et sous agitation, 17 ml d'une solution à 10 % de nitrite de soude dans le mélange réactionnel chauffé au bain-marie (45-50°). Le dégagement gazeux terminé, le milieu est alcalinisé à la potasse et chauffé à reflux pendant un quart d'heure afin de saponifier l'acétate d'alcool formé. Après refroidissement, on extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'acide sulfurique à 10 % pour éliminer l'amine qui n'aurait pas réagi, puis à l'eau. Après séchage sur SO_4Na_2 anhydre, on évapore le solvant.

Le résidu est examiné en spectrométrie IR : on note la présence d'alcool ($\nu\text{O-H}$: 3226cm^{-1} ; $\nu\text{C-O}$: 1044cm^{-1}), de carbure éthylénique ($\nu\text{C-H}$: 3021cm^{-1} ; $\nu\text{C=C}$: 1655cm^{-1}) et l'absence d'acétate ($\nu\text{C=O}$ 1738cm^{-1} ; $\nu\text{C-O}$: 1244cm^{-1}).

Après rectification, on obtient :

170 mg de carbure éthylénique ($\text{Eb}_{20} = 100-105^\circ$) ;

1,54 g d'alcools ($\text{Eb}_{0,5} = 110-112^\circ$).

On vérifie par spectrométrie IR que la séparation est correcte. Rdt total = 80 %.

Dosage de la fraction alcool. — Le phényluréthane brut, dépourvu de toute trace de diphenylurée est alors examiné en spectrométrie infrarouge. Le spectre montre la présence du phényluréthane F = 110° (bandes d'absorption à 762cm^{-1} et 748cm^{-1}), et celle du phényluréthane F = 146° (bande d'absorption à 1333cm^{-1}). Un mélange étalon composé

de 80 % de phényluréthane $F = 110^\circ$ et de 20 % de phényluréthane $F = 146^\circ$ conduit à un spectre analogue à celui du phényluréthane brut précédent.

2) Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane cis.

1,9 g d'amine (11,2 mM) est soumis à une désamination nitreuse dans des conditions expérimentales identiques à celles décrites ci-dessus.

Le produit réactionnel brut examiné en spectrométrie IR, montre la présence d'alcools et de carbure éthylénique. Après rectification, on obtient : 0,370 g de carbure éthylénique ($Eb_{15} = 90^\circ$)

1,1 g d'alcools ($Eb_{15} = 144^\circ$)

On vérifie par spectrométrie IR que la séparation est correcte.

Dosage de la fraction alcool. --- Le phényluréthane brut, préparé sur la fraction alcool et dépourvu de diphenylurée, est alors examiné en spectrométrie infrarouge. On note la présence du phényluréthane $F = 110^\circ$ et de phényluréthane $F = 146^\circ$.

Le spectre ainsi obtenu est analogue à celui d'un mélange préparé à partir de 55 % de phényluréthane $F = 110^\circ$ et 45 % de phényluréthane $F = 146^\circ$.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nomenclature, Bull. Soc. Chim., 1958, 1235.
2. PL.A. PLATTNER, Helv. Chem. Acta, 1944, **27**, 801.
3. R. GRANGER, H. ORZALES, et A. MURATELLE, Communication privée, Travaux à paraître.
4. P. PAUNCZ et D. GINSBURG, Tétrahedron, 1960, **9**, 47.
5. J.B. HENDRICKSON, J. Amer. Chem. Soc., 1961, **83**, 4537.
6. G.T. MORGAN et W.J. HICKINBOTTON, J. Chem. Soc., 1921, **119**, 1886.
7. D.M. COWAN, G.H. JEFFERY et A.I. VOGEL, J. Chem. Soc., 1939, 1863.
8. R. HUISGENS, Ber., 1957, **9**, 1959.
9. H. CRISTOL, Bull. Soc. Chim., 1959, 1239
10. J.W. BARRETT et R.P. LINSTEAD, J. Chem. Soc. 1935, 1069.
11. V. PRELOG, L. RUZIKA et O. METZLER, Helv. Chem. Acta, 1947, **30**, 1882.
12. D. GINSBURG et W.J. ROSENFELDER, Tétrahedron, 1957, **1**, 5.
13. W. HUCKEL, R. SCHLUTER, W. DOLL et F. REIMER, Ann. Chem., 1937, **530**, 166.
14. A.M. ISLAM et R.A. RAPHAEL, J. Chem. Soc., 1955, 3151.
15. D.C. AYRES et R.A. RAPHAEL, J. Chem. Soc., 1958, 1779.
16. R. GRANGER, P. NAU et Mme J. NAU, C.R. Acad. Sci., 1957, **250**, 1761.
17. R. GRANGER, H. TECHER, C.R. Acad. Sci., 1960, **250**, 2581.
18. W.G. DAUBEN et J. JIU, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 4426.
19. W.G. DAUBEN et E. HOERGER, J. Amer. Chem. Soc., 1951, **73**, 1504.
20. R. GRANGER et J.P. GIRARD, Congrès Soc. Sav. Montpellier, 1961, 317.
21. PL.A. PLATTNER, A. FURST et K. JIRASEK, Helv. Chem. Acta, 1946, **29**, 730.
22. A. SKITA et W. FAUST, Ber., 1931, **64**, 2878.
23. G. BARRAUD, R. CORNUBERT et A.M. LEMOINE-TRESSONT, Bull. Soc. Chim., 1957, 1499.

24. R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 996.
25. R. CORNUBERT, G. BARRAUD, M. CORMIER, M. DESCHARMES et H. GUNTHER-EGGERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1955, 408.
26. P. ANZIANI, A. AUBRY, G. BARRAUD, Mlle M.M. CLAUDON et R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1955, 408.
27. R. CORNUBERT et Mme LAFONT-LEMOINE, *C.R. Acad. Sci.* 1953 **237**, 469.
28. P. ANZIANI, M. CORMIER et R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 606.
29. R. CORNUBERT, P. ANZIANI, R. ANDRE et A. AUBRY, *Bull. Soc. Chim.*, 1951, 21.
30. R. CORNUBERT, P. ANZIANI et Mlle M.M. CLAUDON, *Bull. Soc. Chim.*, 1948, **15**, 250.
31. Mlle M.M. CLAUDON, *Bull. Soc. Chim.*, 1950, 627.
32. P. ANZIANI et R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1945, **12**, 359.
33. D. CAPON, M.M. CLAUDON, R. CORNUBERT, H. LEMOINE, R. MALZIEU et G. VIVANT, *Bull. Soc. Chim.*, 1958, 837.
34. W.G. DAUBEN, G.J. FONKEN et D.S. NOYCE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1956 **78**, 2579.
35. W. KLYNE, *Progress in Stereochemistry*, Butterworths Scientific Publications, London 1954, **I**, 74.
36. J. MATHIEU, *Bull. Soc. Chim.*, 1956, 1071.
37. W. HUCKEL et W. DOLL, *Ann. Chem.*, 1938, **534**, 29.
38. W. HUCKEL et G. STELZER, *Ber.*, 1955, **88**, 984.
39. W. HUCKEL, *Theoretical Principles of Organic Chemistry*, Elsevier Publishing Compagny, Amsterdam, 1955, **I**, 459.
40. D.V. NIGHTINGALE et M. MAIENTHAL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4823.
41. H. CRISTOL et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 986.
42. Mlle M.M. CLAUDON, P. ANZIANI et R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.* 1956, 150.
43. P. ANZIANI et R. CORNUBERT, *Bull. Soc. Chim.*, 1948, **15**, 857.
44. R. MILLER, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **41**, 217.
45. K. von AUWERS, *Ann. Chem.*, 1960, **420**, 91.
46. A. SKITA, *Ber.*, 1920, **53**, 1872.
47. J.A. MILLS, *J. Chem. Soc.*, 1953, 260.
48. A.K. BOSE, *Experientia*, 1953, **9**, 256.
49. R.T. ARNOLD et P.N. RICHARDSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 3649.
50. C.D. GUTSCHE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4150.
51. E.R. ALEXANDER, *Principles of Ionic Organic Reactions*, J. WILEY and Sons, New York, 1953, 65.

- 52. R.B. TURNER, J. Amer. Chem. Soc., 1950, **72**, 878.
- 53. W.G. DAUBEN, R.C. TWEIT et C. MANNERKANTZ, J. Amer. Chem. Soc., 1954, **76**, 4420.
- 54. J. READ, A.M.R. COOK et M.I. SHANNON, J. Chem. Soc., 1926, 2223.
- 55. R. GRANGER, P. NAU et Mme J. NAU, Bull. Soc. Chim., 1952, 1811.
- 56. R. GRANGER et J.P. GIRARD, Stéréochimie du Perhydrindane, 5^e Mémoire, Bull. Soc. Chim. à paraître.
- 57. W. HUCKEL, R. MENTZEL, E. BRINKMANN et E. KAMENZ, Ann. Chem., 1926, **451**, 109.
- 58. W. HUCKEL, M. SACHS, J. YANTSCHULEWITSCH et F. NERDEL, Ann. Chem., 1935, **518**, 155.
- 59. W. HUCKEL et H. FRIEDRICH, Ann. Chem., 1926, **451**, 132.
- 60. R. GRANGER, H. ORZALESИ et A. MURATELLE, C.R. Acad. Sci., 1961, **252**, 1178

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Cis-bicyclo [5.4.0.] undécanone-9	7
CHAPITRE I : Synthèse de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9	8
CHAPITRE II : Structure de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9	16
CHAPITRE III : Etude comparée de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9 et de cétones homologues.	23
DEUXIEME PARTIE : Dérivés 9-substitués du cis-bicyclo- [5.4.0] undécane	28
I. Acides cis-bicyclo- [5.4.0] undécane carboxyliques-9 ..	30
II. Amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0] undécane-9	41
III. Cis-bicyclo- [5.4.0] undécanols-9	43
IV. Cis-bicyclo- [5.4.0] undécane	48
TROISIEME PARTIE : Interprétation de l'orientation stérique de réactions en analyse conformationnelle	52
I. Réactions d'addition	52
1° - Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanone-9	53
2° - Hydrogénation de la cis-bicyclo- [5.4.0] undécanoxime-9	58
II. Réactions de substitution	60
1° - Désamination des amines cyclaniques	61
2° - Désamination des amino-9 cis-bicyclo- [5.4.0.] undécane	62
3° - Interprétation de l'orientation stérique de la réaction de désamination	64
CONCLUSION	71
PARTIE EXPERIMENTALE	72
BIBLIOGRAPHIE	109

DEUXIEME THESE

**Détection de rayonnements bêta et gamma
à l'aide de compteurs à semiconducteur**

VU et permis d'imprimer

Montpellier, le Décembre 1965

Le Recteur
de l'Académie de Montpellier,

G. RICHARD

VU et approuvé

Montpellier, le Décembre 1965

Le Doyen
de la Faculté des Sciences,

B. CHARLES

